



Année 2025

Thèse N°086/25

**STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂIENNE : INDICATIONS,
MODALITÉS D'UTILISATION, EFFICACITÉ, EFFETS SECONDAIRES**
(à propos de 56 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/02/2025

PAR

Mme. HDIOUD ABIR

Née le 14 Août 1999 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive
Troubles psychiatriques pharmacorésistants – Échelles psychométriques

JURY

M. AALOUANE RACHID.....PRÉSIDENT

Professeur de Psychiatrie

Mme. AARAB CHADYA.....RAPPORTEUR

Professeur de Psychiatrie

M. BOUT AMINE

Professeur de Psychiatrie

M. KARROURI RABIE

Professeur de Psychiatrie

} JUGES

PLAN

SOMMAIRE

INTRODUCTION	14
PARTIE THEORIQUE	18
I-historique : D'un outil diagnostique à un outil thérapeutique :	19
1. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) :	19
2. Historique: d'un outil diagnostique à un outil thérapeutique :	19
2.1. La découverte de l'induction électromagnétique :	19
3. La stimulation répétitive et la plasticité cérébrale: l'émergence de la rTMS :	20
4. Les effets facilitateurs et inhibiteurs	21
II-Neurophysiologie :	24
1 -Système nerveux :	24
a.Organisation générale	24
b.Échelle cellulaire :	25
c.Signaux nerveux	26
d.Transmission synaptique	26
e.Plasticité synaptique	27
2.Cytoarchitecture du néocortex	29
a.Néocortex	29
b.Couches corticales	29
c.Colonnes corticales	30

d. Réseau hiérarchique distribué	33
III– Stimulation magnétique transcrânienne :	35
1 –Principes physiques :.....	35
2. Mécanismes d'action	41
3. L'équipement	49
4. Les différents modes d'impulsion de TMS	55
5. Les effets indésirables de la rTMS chez l'homme	57
6. Les contre-indications ;	58
7. Spécificités liées au terrain : enfants et femmes enceintes, sujet âgé :	60
8. RTMS en pratique :	62
9. Methodes de surveillance :	64
IV. INDICATION DE RTMS EN PSYCHIATRIE :	66
1)–Généralités.....	66
a. Dépression.....	66
b. Schizophrénie	74
c. Les Troubles anxieux	78
d. Effet de la RTMS dans l'addiction :.....	83
2)–Les indications de la RTMS en neurologie :	85
a)–UTILISATION DE LA SMTR DANS L'AVC	85
b)–UTILISATION DE LA SMTR DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET LES DYSTONIES FOCALES	87

c)–UTILISATION DE LA SMTR DANS LES CEPHALEES	87
d)–UTILISATION DE LA RTMS DANS L'EPILEPSIE.....	88
e)–UTILISATION DE LA SMTR DANS LA DOULEUR CHRONIQUE	89
f)–UTILISATION DE LA SMTR DANS LES ACOUPHENES	89
j)–Utilisation de la RTMS dans la Maladie de Gilles de la Tourette	90
h)–Stimulation magnétique transcrânienne du cervelet dans le tremblement essentiel :.....	91
PARTIE PRATIQUE.....	93
I. Objectifs :	94
II. Méthodologie :	94
1. Type :	94
2. Lieu de recrutement :	94
3. Critères d'inclusion :	94
4. –Critères d'exclusion :	94
5. Méthodes d'évaluation :	95
6. Outils de collecte de données :	95
a. Fiche pré-cure (Annexe 1) :	95
b. Fiche des paramètres (Annexe 3) :	95
c. Fiche postcure (Annexe 2) :	96
d. Echelles psychométriques :	96

RESULTATS	102
A. Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée	103
1)- L'âge.....	103
2-Le Sexe :	104
3-Le statut marital	105
4.Le milieu de résidence :.....	105
5.Le niveau d'étude :.....	106
6.La profession :	107
7.Le revenu mensuel :	108
B. Les antécédents :.....	109
1. Antécédents personnels :.....	109
2. Antécédents familiaux psychiatriques :	113
3. Antécédents de tentative de suicide :	114
4. Antécédents d'une cure rTMS :	115
C. Les données diagnostiques :.....	116
D. Traitements antérieures :.....	119
E. Indication de rTMS :.....	120
F. Traitement médicamenteux prévu en association avec L'rTMS :	121
G. Paramètres des séance D'rTMS	122
H. Incidents :	125
I. Effets secondaire :	125

J. Résultats des échelles :.....	126
PERSPECTIVES	169
CONCLUSION	172
RESUMES.....	175
ANNEXES	190
REFERENCES.....	228

LISTE DES ABBREVIATIONS

AHRS ;Auditory hallucination rating scale

BDI : Inventaire de Beck

DSM: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ECT : Electroconvulsivothérapie

EDM : Episode Dépressif Majeur

CCQ :cocaine craving questionnaire

CGI : Clinical Global Impression

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM IV : Manuel Diagnostic et Statistique 4ème édition

DSM V : Manuel Diagnostic et Statistique 5ème édition

ECT : Electroconvulsivothérapie

EVA : echelle visuel analogique

HDRS : Hamiltion Depression Rating Scale

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

MADRS : Montgomery Asberg Depression Rating Scale

TOC : Troubles Obsessionnelles Compulsifs

HDRS : Echelle de Max Hamilton

IDS : Inventaire de la symptomatologie dépressive

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la santé

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IRSNa : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

MAD : Maintien à domicile

MAO : les monoamines oxydases

NA : Noradrénaline

O.M.S. : Organisation mondiale de la santé

SMTr : Stimulation magnétique transcrânienne répétée

SANS :Scale for the Assessment of Negative Symptoms

TCC : Thérapies comportementales et cognitives

PFC : Cortex Préfrontal (dmPFC : dorso-médial, vmPFC : ventro-médial, dlPFC :
dorso-latéral, vlPFC : ventro-latéral)

PTSD : Syndrome de Stress Post-Traumatique.

YBOCS :Yale brown obsessive compulsifs scale

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Dispositif expérimental classiquement utilisé enTMS.....	23
Figure 2:la loi d'induction électromagnétique de Faraday en pratique	24
Figure 3:Anatomie du système nerveux.	25
Figure 4:Transmission synaptique du signal nerveux	28
Figure 5- Colonnes corticales.	32
Figure 6:Réseaux corticaux hiérarchiques distribués	34
Figure 7:Principe général de la TMS, d'après Ridding and Rothwell (2007).....	36
Figure 8:Dynamiques temporelles du champ magnétique généré et du champ élec- trique induit par la TMS, pour une impulsion monophasique, d'après Hallett (2000) et Walsh and Cowey (2000).	38
Figure 9:Motifs fréquentiels des séquences de rTMS les plus utilisées	38
Figure 10: - Distribution spatiale du champ électrique induit pour une bobine circulaire et en huit, sur une surface plane homogène, d'après Ilmoniemi et al. (1999).....	41
Figure 11: Exemples de modélisation de la distribution spatiale réelle du champ électrique induit à la surface corticale pour une bobine en huit.	41
Figure 12:Mécanismes d'action de la TMS à l'échelle neuronale.....	45
Figure 13:- Schématisation de la propagation du signal nerveux suite à la stimulation de M1, des neurones corticaux jusqu'aux motoneurones, induisant une contraction musculaire sous forme de potentiel évoqué moteur, d'après Verhagen	46
Figure 14:Mécanismes d'action de la TMS à l'échelle corticale	47
Figure 15:Effets longue distance de la TMS	49
Figure 16:Principaux types de bobines utilisées en TMS, proposés par les différents constructeurs (MagVenture, MagStim, Neurosoft et Brainsway).....	50

Figure 17:: BOBINE CIRCULAIRE	51
Figure 18:BOBINES FIGURE-EN-8 OU PAPILLON	51
Figure 19:BOBINES DOUBLE-CONE	51
Figure 20: HESED COIL	52
Figure 21:CROWN COIL A GAUCHE ET HALO COIL A DROITE	53
Figure 22:C-SHAPED COIL (LUBER, 2007)	53
Figure 23:ÉQUIPEMENT TMS NEURONAVIGUEE.....	54
Figure 24:Effets indésirables de la TMS en fonction du type de protocole(90)	58
Figure 25:études de rtms dans la dépression	73
Figure 26:suite.....	73
Figure 27:suite.....	74
Figure 28:Etudes de RTMS dans les hallucinations	75
Figure 29:Etudes de RTMS dans les symptômes négatifs	77
Figure 30:Etudes de rtms dans les états de stress post-traumatiques.....	81
Figure 31:Etudes de RTMS dans les troubles obsessionnels compulsifs	83
Figure 32:Distribution des patients selon les tranches d'âge	104
Figure 33 : Figure 6 : Distribution des patients selon le sexe.....	104
Figure 34 : Répartition des patients selon le statut marital	105
Figure 35 : Répartition des patients selon le milieu de résidence.....	106
Figure 36 : Distribution des patients selon le niveau d'étude.....	107
Figure 37 : Distribution des patients selon la profession	108
Figure 38 : Distribution des patients selon le revenu mensuel.....	109
Figure 39 : Distribution des patients selon les antécédents psychiatriques	110
Figure 40 : Distribution des patients en fonction des antécédents médicaux	111
Figure 41 : Distribution des patients selon les antécédents chirurgicaux	112

Figure 42 : Distribution des patients selon l'usage de substances toxiques	113
Figure 43 : Distribution des patients selon les antécédents familiaux	114
Figure 44 : Répartition des patients en fonction des antécédents de tentatives de suicide	115
Figure 45 : Répartition des patients selon les antécédents d'une cure d'rTMS.....	115
Figure 46 : Distribution des patients en fonction du diagnostic	116
Figure 47 : Répartition des patients selon les comorbidités psychiatriques N=16 ..	119
Figure 48 : Distribution des patients selon le traitement antérieur	120
Figure 49 : Distribution des patients selon l'indication de l'rTMS.....	121
Figure 50 : Répartition des patients en fonction du traitement médicamenteux prévu en association avec l'rTMS.....	122
Figure 51 : Les différentes durées de stimulation chez nos patients.	123
Figure 52 : Le nombre de séances chez nos patients.....	123
Figure 53 : Les différents sites de stimulation chez nos patients.	124
Figure 54 : Le seuil moteur utilisé chez nos patients.....	125
Figure 55 : Distribution des patients selon les effets secondaires	126
Figure 56 : Distribution des patients selon le score CGI pré-cure	127
Figure 57 : Distribution des patients selon le score CGI post-cure.....	128
Figure 58 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle de Beck pré-cure (N=40)	129
Figure 59 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle de Beck post-cure (N = 40).....	130
Figure 60 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle de Beck d'intentionnalité suicidaire pré-cure (N = 40).	131
Figure 61 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle de	

Beck d'intentionnalité suicidaire post-cure (N = 40).	132
Figure 62 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle Hamilton d'anxiété pré-cure (N = 28).....	133
Figure 63 : Distribution des patients atteints de TOC selon l'échelle Y-BOCS en pré- cure (N = 6).	134
Figure 64 : Distribution des patients atteints de TOC selon l'échelle Y-BOCS en post- cure (N = 6).	135

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques du trouble psychiatrique	117
Tableau 2 : Caractéristiques du trouble addictif	118
Tableau 3:Comparaison de la répartition de sexe entre notre étude et la littérature.	145
Tableau 4:Comparaison du statut marital de notre échantillon avec celui de la littérature.....	147
Tableau 5:Comparaison du milieu de résidence entre notre étude et celle des études de la littérature.	148
Tableau 6:Comparaison de l'activité professionnelle entre notre étude et les études de la littérature.	149
Tableau 7:Comparaison de la proportion des patients ayant des antécédent personnels médico-chirurgicaux et psychiatriques dans notre étude avec celle des études de la littérature.....	151

INTRODUCTION

La stimulation magnétique transcrânienne (transcranial magnetic stimulation) (TMS) est une technique de stimulation non invasive du cerveau humain. La stimulation est produite en générant un champ magnétique bref et de haute intensité en faisant passer un bref courant électrique à travers une bobine magnétique. Le champ peut exciter ou inhiber une petite zone du cerveau située sous la bobine.

La stimulation magnétique transcrânienne a été utilisée en neurosciences cliniques à des fins diagnostiques, dès le milieu des années 1980 : appliquée sur le cortex moteur, cette technique de stimulation non invasive et indolore a tout d'abord permis de quantifier la conduction dans la voie pyramidale (technique des PEM). Ultérieurement, le développement de stimulateurs délivrant des doubles chocs a ouvert la voie à l'exploration du contrôle moteur par l'étude de l'excitabilité corticale. Ces techniques ont trouvé leur application dans des pathologies pouvant s'accompagner de phénomènes d'hypo ou hyperexcitabilité corticale telles que les maladies neurodégénératives et l'épilepsie.

Les premiers appareils de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) permettant de délivrer des centaines de stimulations en séquence rapide, ont été conçus dès les années 1990. Limités initialement à des fréquences de 25—30 Hz, ces stimulateurs peuvent atteindre actuellement 100 Hz. De plus, ils sont à présent souvent couplés à des systèmes de Neuro navigation qui permettent d'intégrer les données d'imagerie cérébrale morphologique ou fonctionnelle du patient (en imagerie par résonance magnétique [IRM] ou en tomographie par émission de positons [TEP]) afin de repérer le site de stimulation. La démonstration des possibilités certaines de modifier l'excitabilité corticale par rTMS a ouvert la voie à son utilisation thérapeutique et de très nombreuses publications ont porté sur les applications de cette technique dans le domaine de la psychiatrie, de la neurologie, de la rééducation fonctionnelle et de l'ORL. Le développement rapide de cette technique a

incité les sociétés savantes à produire plusieurs travaux concernant la sécurité d'utilisation de la rTMS [1] ou l'efficacité sur des pathologies précises [2,3,4,5]. Ainsi actuellement la FDA reconnaît la rTMS comme outil thérapeutique validé dans la dépression résistante.

Néanmoins, l'efficacité de cette technique reste à prouver sur des échantillons représentatifs de populations d'ethnies différentes. C'est alors dans le cadre de réconforter et de légitimer les études préexistantes que s'inscrit mon sujet de thèse doctorale qui a été conduit sur les patients de l'hôpital psychiatrique universitaire IBN ELHASSAN de FES . Nous allons donc explorer ensemble, tout au long de ce travail, les indications de cette thérapie et discuter sa place dans l'arsenal thérapeutique dans une variété de troubles psychiatriques réfractaires aux traitements habituels médicamenteux et à la psychothérapie.

Intérêt du sujet :

Cette étude a été menée pour évaluer notre pratique de la RTMS au CHU Hassan II de Fès en termes de protocole de réalisation, d'indications, d'efficacité, d'incidents, et d'effets secondaires. Cela nous permettra de perfectionner notre pratique de cette technique thérapeutique. Il n'existe aucune étude nationale sur la pratique de la RTMS. Il a été pertinent de recueillir des données scientifiques sur notre pratique de la RTMS à travers une étude bien conduite.

Subdivision du travail :

Notre étude intitulée « Stimulation magnétique transcrânienne : indications, efficacité, et effets secondaires : expérience du service de psychiatrie CHU Hassan II de Fès (à propos de 57 cas) » est divisée en trois parties :

- Une partie théorique où nous allons détailler une revue de la littérature sur la pratique de la RTMS
- Une partie pratique où nous allons présenter la méthodologie, les objectifs de l'étude, ainsi que les résultats descriptifs et analytiques
- Une troisième partie consacrée à la discussion.

PARTIE THEORIQUE

I-historique : D'un outil diagnostique à un outil thérapeutique :

1. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) :

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique de stimulation cérébrale non invasive basée sur le principe de l'induction d'un courant électrique au moyen d'une source électromagnétique. À travers la modulation de différents paramètres, certains procédés pouvant modifier le fonctionnement cortical ont émergé, tels que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). Cette dernière présente actuellement un intérêt en psychiatrie en tant qu'alternative thérapeutique non invasive à des pathologies pharmaco-résistantes.

2. Historique: d'un outil diagnostique à un outil thérapeutique :

2.1. La découverte de l'induction électromagnétique :

En 1819, Oersted est le premier à travailler sur les interactions entre l'électricité et le magnétisme. Douze ans plus tard, Faraday développe la notion d'induction électromagnétique, stipulant qu'une force électromotrice peut engendrer un courant électrique dans un élément conducteur. En 1896, D'Arsonval utilise une technique de stimulation magnétique appliquée sur la tête de l'Homme, provoquant des phosphènes et des vertiges. Soixante-dix ans plus tard, Bickord, Fremming et collaborateurs dirigent des bobines générant des champs magnétiques sur des nerfs périphériques, et constatent qu'elles induisent des contractions musculaires. En 1985, Barker et collaborateurs (6) visent à développer une alternative expérimentale à des techniques de stimulations électriques corticales et spinales, qui présentent l'inconvénient de provoquer des effets secondaires tels que des crises comitiales et de l'inconfort. Les auteurs effectuent des stimulations magnétiques transcrâniennes sur le cortex moteur humain in vivo, provoquant ainsi une contraction des muscles de la main par activation de motoneurones.

Les premiers résultats constituent un apport en neurologie, permettant notamment une quantification précise de la conduction de la voie pyramidale et une meilleure compréhension physiopathologique de troubles ataxiques dégénératifs, ainsi que des altérations des voies motrices provoquées par la sclérose en plaque. En 1987, Bickford et collaborateurs (7) étudient l'action de la TMS sur le cortex moteur. Ils constatent que cette technique peut entraîner des modifications transitoires de l'humeur. Ainsi, ils laissent entrevoir un intérêt dans le traitement de certains troubles psychiatriques.

3. La stimulation répétitive et la plasticité cérébrale: l'émergence de la rTMS :

3.1. Les différents modes de stimulation :

Plusieurs modes de stimulation par TMS ont été étudiés depuis 1987. Certains d'entre eux, tels que les stimulations simples dites « single pulse », présentent un intérêt en neurosciences fondamentales. Ces dernières consistent en des impulsions électromagnétiques uniques, séparées d'un intervalle libre supérieur ou égal à 4 secondes. De plus, elles ont notamment contribué à la réalisation d'une cartographie du cortex moteur (8) et visuel (9). Une autre technique de stimulation appelée « paired-pulse » consiste en la délivrance de deux impulsions séparées d'un intervalle inter-stimulus (ISI) court, allant de quelques millisecondes à quelques centaines de millisecondes. Elle a joué un rôle dans la compréhension de l'inhibition inter-hémisphérique transcallosale « transcallosal inhibition ». Ce phénomène a été décrit dès 1992 par Ferbert et collaborateurs (10), qui observaient qu'une stimulation magnétique conditionnante sur une région motrice d'un hémisphère diminuait l'intensité de la réponse musculaire engendrée par un nouveau stimulus contralatéral réalisé de 6 à 30 ms plus tard. Les stimulations « paired-pulse » ont également permis la caractérisation de la temporalité de la connectivité fonctionnelle entre différentes aires corticales et le cortex moteur (11). Par ailleurs,

d'autres modes de stimulation, utilisés dans la rTMS utilisés en recherche clinique, consistent en des stimulations répétées, dites « en train », séparées d'un intervalle inter-train allant jusqu'à quelques secondes. Ils présentent à ce jour une alternative thérapeutique non-invasive aux—traitement médicamenteux dans des pathologies pharmaco-résistantes. Leur intérêt principal réside en la persistance d'effets au-delà de la période de stimulation, qui fait appel au concept de plasticité synaptique. La plasticité est définie par la faculté des neurones à s'adapter à des stimuli et des afférences, en remodelant leurs communications neuronales. Ces effets persistent après la manipulation expérimentale ou la période d'entraînement (12). Bien que les mécanismes neuronaux impliqués soient encore mal connus, il semblerait qu'ils soient analogues à des phénomènes déjà observés lors d'études in vitro. Il s'agit d'effets durables dits de « facilitation » aussi appelés « Long Term Potentiation » (LTP), et de 17 « dépression » nommés « Long Term Depression » (LTD), de la transmission synaptique.

4. Les effets facilitateurs et inhibiteurs

a. Observations sur des modèles animaux

En 1973, Bliss et collaborateurs (13) ont montré qu'une stimulation répétée à haute fréquence des axones de cellules pyramidales hippocampiques de lapins augmentait durablement l'amplitude des potentiels post-synaptiques. D'autres études ultérieures ont relevé qu'une stimulation à basse fréquence chez des rongeurs pouvait à l'inverse être inhibitrice, car diminuant les potentiels excitatoires (13–14). De plus, cet effet pouvait persister jusqu'à 5 minutes après la manipulation expérimentale.

b. Observations chez l'Homme

Chez l'Homme, la rTMS aurait également un effet excitateur ou inhibiteur selon la fréquence utilisée. A l'image des observations réalisées sur les modèles animaux, il est admis que les stimulations à haute fréquence ont une action de potentialisation «

facilitatrice» de la transmission synaptique, alors que celles à basse fréquence sont à l'inverse « inhibitrices ». Cette théorie constitue à ce jour la principale hypothèse dans la compréhension de l'action de la rTMS, bien qu'il ne soit pas démontré que les mécanismes impliqués soient les mêmes que ceux connus dans les phénomènes de plasticité synaptique. En 1994, Pascual-Leone et collaborateurs (15) sont parmi les premiers à étudier l'effet de stimulations répétées sur les potentiels évoqués moteur (PEM) sur l'Homme. Ils effectuent des séries d'impulsions consécutives et répétées sur des régions du cortex moteur impliquées dans le contrôle de différents muscles de la main et de l'avant-bras controlatéral. Ces zones de stimulation avaient été définies au cours d'une séance préalable comme étant celles qui étaient susceptibles d'induire des PEM d'amplitude maximale. Durant la phase expérimentale, les auteurs modulaient les fréquences et les intensités de stimulation. Pour des fréquences comprises entre 10 et 25Hz, ils constataient une augmentation de l'amplitude et de la durée des PEM. Ils précisèrent que cette excitabilité persistait pendant 3 à 4 minutes. Appuyant ces observations, Berardelli et collaborateurs observèrent en 1998 (16) que des stimulations répétées à une fréquence de 5Hz et à une intensité de 120% du seuil moteur de repos augmentaient l'amplitude des PEM de 600 à 900 ms. De plus, l'étude montrait que ces effets persistent plusieurs minutes après la période de stimulation. Il est à noter que la définition du seuil moteur de repos alors retenue était la plus petite intensité nécessaire pour induire cinq PEM d'au moins 100 microvolts au cours de 10 essais effectués chez des sujets au repos. Les résultats de ces deux études sont convergents et traduisent un post-effet facilitateur de la stimulation transcrânienne répétitive. A l'inverse, les stimulations à basse fréquence (≤ 1 Hz) ont une action « inhibitrice » et diminuent l'excitabilité corticale. En 1997, Chen et collaborateurs montrent qu'une série de stimulations à une fréquence de 0,9Hz, appliquée sur le cortex moteur, induit une diminution de son excitabilité. Par ailleurs, cet effet persiste plus de 15

minutes après la période de stimulation (17). Cependant, la fréquence de stimulation ne serait pas le seul facteur à influencer le caractère inhibiteur ou excitateur secondaire à la stimulation. En effet, une hypothèse plus récente considère que le niveau d'intensité jouerait également un rôle-clé, et plus précisément son pourcentage par rapport au seuil moteur (18). Ces effets de « facilitation » et de « dépression » ont également été étudiés à l'échelle moléculaire (19). La LTP, qui serait induite par des stimulations à haute fréquence sur des périodes courtes, résulterait d'une entrée post-synaptique massive et rapide d'ions calcium via l'activation de récepteurs NMDA. A l'inverse, la LTD, induite par des stimulations à basse fréquence, serait le résultat d'une entrée calcique lente et en faible quantité, via les mêmes récepteurs. Dans cette première partie, les principales étapes de la découverte de la TMS ont été décrites, ainsi que les phénomènes neurophysiologiques de LTD et de LTP pour des modèles animaux, puis chez l'Homme. Ces hypothèses constituent à ce jour des piliers dans la compréhension du fonctionnement de la rTMS.

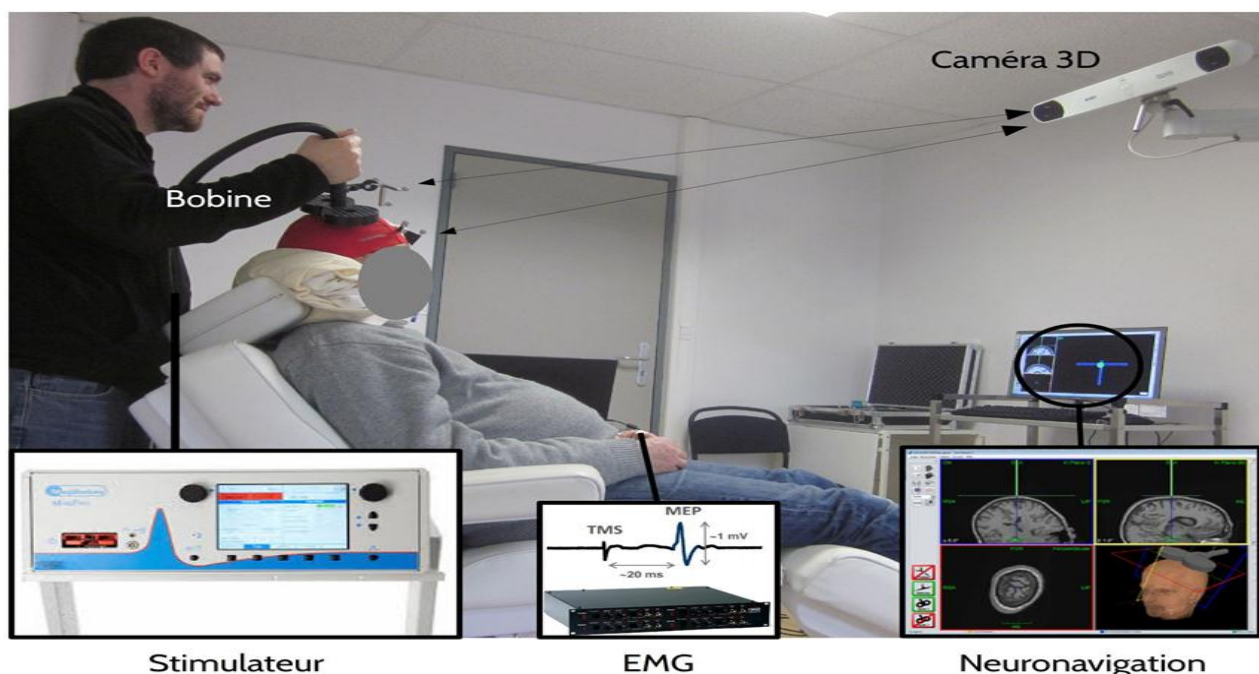


Figure 1: Dispositif expérimental classiquement utilisé en TMS(20).

Celui-ci comprend une bobine de stimulation branchée à son stimulateur,

un appareil d'acquisition EMG externe, ainsi qu'un système de neuronavigation composé d'une caméra 3D et d'un système de visualisation.(20)

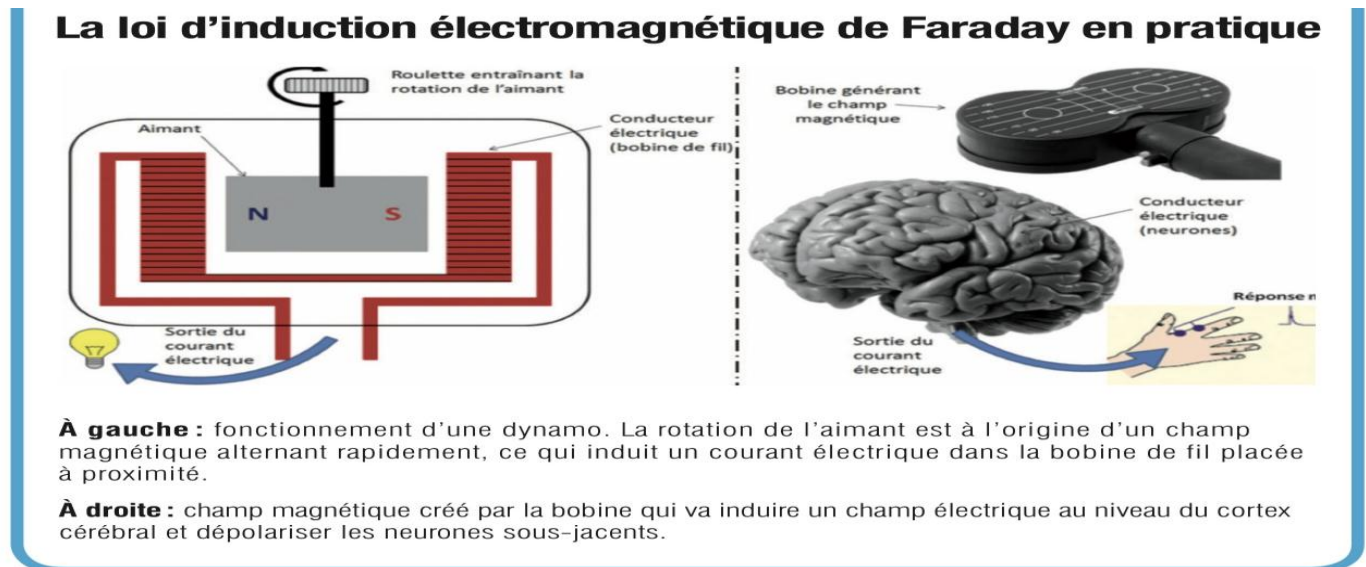


Figure 2:la loi d'induction électromagnétique de Faraday en pratique (21)

II-Neurophysiologie :

1-Système nerveux :

a. Organisation générale

Au niveau macroscopique, le système nerveux se décompose en deux grands ensembles : le système nerveux central et le système nerveux périphérique (Figure 3)(22) ,Le système nerveux central est principalement constitué de l'encéphale et de la moelle épinière. Son rôle est d'intégrer et de traiter les informations provenant du système nerveux périphérique, et de contrôler le fonctionnement des différents organes et muscles du corps. Le système nerveux périphérique est composé des nerfs sensitifs et moteurs, connectés aux différents organes et muscles. Son rôle est alors de transmettre les messages nerveux, ou signaux nerveux, entre les structures périphériques et le système central de manière bidirectionnelle. On peut distinguer deux entités

constituant le système périphérique : le système nerveux somatique, relié aux sensations et mouvements conscients, et le système nerveux autonome, impliqué dans les fonctions inconscientes de régulation du corps (et notamment des organes vitaux).

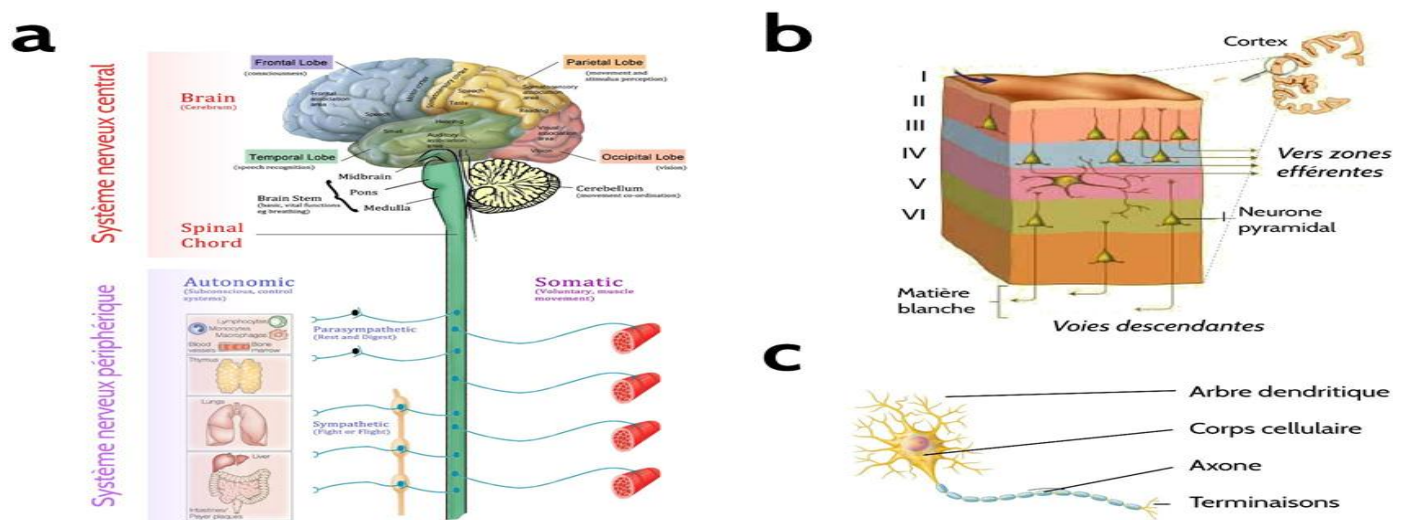


Figure 3: Anatomie du système nerveux.(20)

a : anatomie générale du système nerveux chez l'Homme. Celui-ci est principalement composé du système nerveux central (encéphale, moelle épinière), et des systèmes périphériques somatique et autonome (22)
b : cytoarchitecture du néocortex chez l'Homme. Les populations neuronales sont organisées en 6 couches au sein de la matière grise. Chaque couche possède des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles propres, d'après *thebrain.mcgill.ca*. **c** : schéma simplifié du neurone. Son rôle est de transporter le signal nerveux le long de son axone. Il se connecte aux autres neurones et structures via ses terminaisons et son arbre dendritique.

b. Échelle cellulaire :

Au niveau microscopique, le fonctionnement du système nerveux s'appuie sur deux types fondamentaux de cellules propres à celui-ci : les neurones et les cellules gliales(22)Les neurones constituent les principaux composants de base du système nerveux, car ils ont pour but de transmettre, de traiter et de produire les signaux nerveux (Figure 3). Parmi les différents types de neurones existants, les neurones pyramidaux et les cellules étoilées à épines ou lisses (constituant les interneurones) sont les plus

représentés au niveau du cortex. Les cellules gliales assurent quant à elles principalement un rôle de support pour le bon fonctionnement des neurones et du passage des signaux nerveux par transmission synaptique (23) Même si de récents travaux semblent montrer une influence non négligeable de celles-ci quant à l'explication des mécanismes d'action de la TMS (24), ce travail de thèse se concentrera au niveau microscopique uniquement sur le rôle des neurones.

c. Signaux nerveux

Les signaux nerveux (ou encore messages, ou influx nerveux) sont de nature électro-chimiques et permettent la communication entre les différents éléments du système nerveux (22) Ils prennent la forme de potentiels d'action qui se propagent le long des axones neuronaux grâce au phénomène de dépolarisation membranaire. En effet, la membrane d'un axone neuronal présente au repos une hyperpolarisation, son potentiel électrique de repos se situant typiquement entre

- 40 et -90 mV (Figure 4) Une dépolarisation de la membrane peut alors engendrer l'ouverture et la fermeture rapide des canaux ioniques présents le long de l'axone, permettant ainsi le passage d'une onde électrique brève (1 ms) d'un potentiel environ égal à +30 mV. La dépolarisation doit cependant être suffisante pour dépasser le seuil d'excitabilité de la membrane et ainsi déclencher un potentiel d'action.

d. Transmission synaptique

La communication entre deux neurones s'effectue via le mécanisme de transmission synaptique (Figure 4) (22). L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau des terminaisons axonales d'un premier neurone A porteur du message, dit neurone pré-synaptique, va déclencher l'ouverture de vésicules synaptiques contenant des neurotransmetteurs. Ceux-ci vont alors se fixer sur les récepteurs synaptiques correspondant à la molécule transmise présents sur le deuxième neurone B receveur du message, dit neurone postsynaptique. La

réception de ces molécules va alors modifier l'activité électrochimique interne de ce neurone et générer un potentiel dit postsynaptique. Selon la nature du neurotransmetteur délivré, inhibiteur comme l'acide γ -aminobutyrique (GABA), ou excitateur comme le glutamate, ce potentiel postsynaptique est dit inhibiteur (IPSP) ou excitateur (EPSP). Les IPSP ont pour conséquence une hyperpolarisation de la membrane du neurone postsynaptique qui limite la probabilité d'émission d'un potentiel d'action, le potentiel membranaire s'éloignant du seuil d'excitabilité. A contrario, les EPSP induisent une dépolarisation de la membrane qui augmente cette même probabilité. Il est nécessaire que plusieurs EPSP, provenant ou non de la même synapse, soient sommés afin d'atteindre le seuil d'excitabilité membranaire et déclencher ainsi un potentiel d'action.

e. Plasticité synaptique

Enfin, la fréquence et la qualité de cette communication synaptique peut aboutir à des phénomènes de plasticité. La notion de plasticité synaptique englobe les mécanismes adaptatifs électro-chimique et biologique amenant à une modification à long terme de l'efficacité de la transmission synaptique entre deux neurones (25). De façon simplifiée, un dialogue fréquent entre neurones augmente la quantité de neurotransmetteurs délivrés par le neurone pré-synaptique et par conséquent la quantité de récepteurs synaptiques sur le neurone post-synaptique. À l'inverse, une absence de communication entre ces mêmes neurones conduit à une diminution de ces quantités. Ces mécanismes, appelés respectivement potentialisation et dépression à long terme (LTP et LTD), peuvent être induits et étudiés par l'utilisation de stimulations électriques cadencées(26). Ils seraient particulièrement importants lors du développement cérébral, afin de modeler de façon adaptative les réseaux corticaux en vue de la réalisation de traitements cognitifs(27).

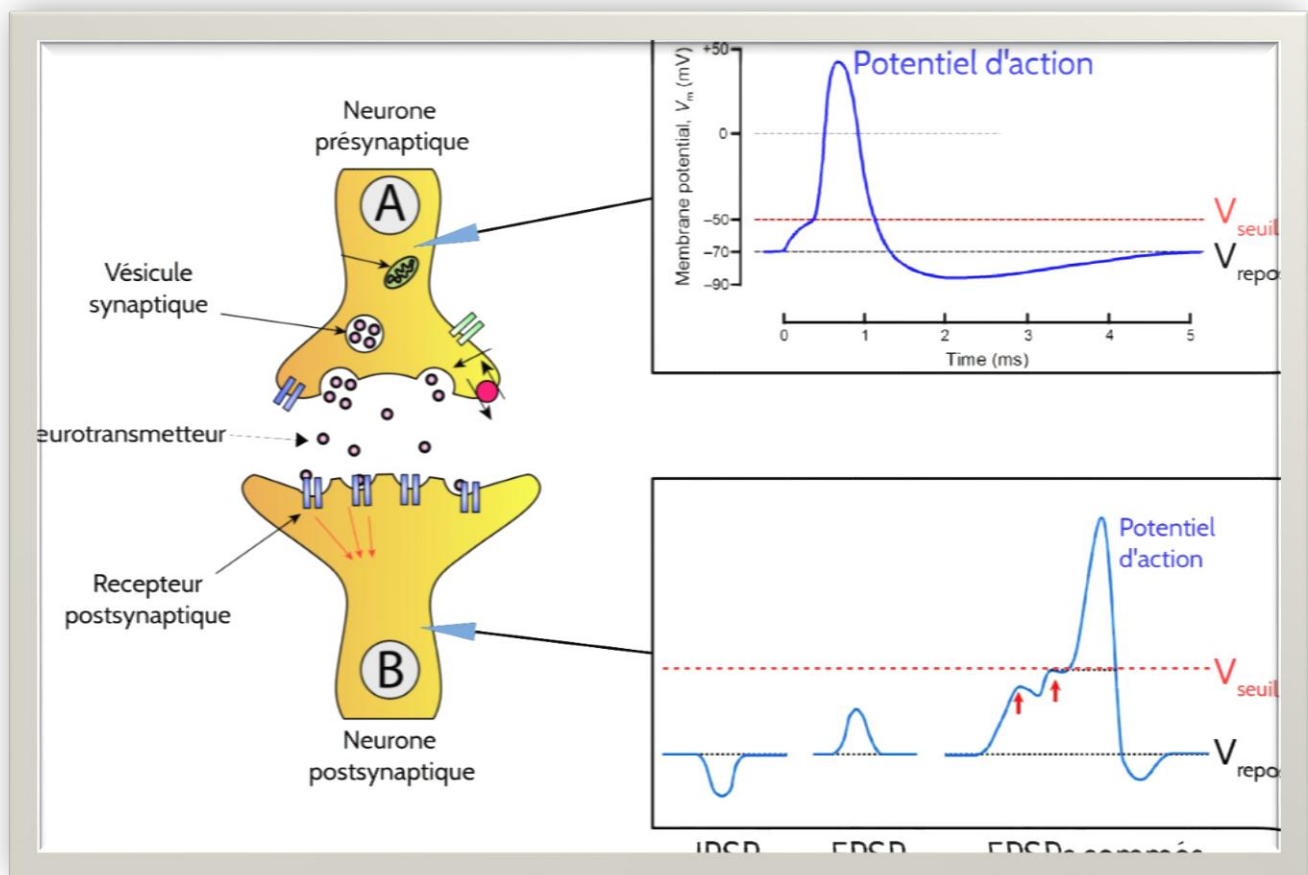


Figure 4: Transmission synaptique du signal nerveux(20)

Le signal nerveux, composé de potentiels d'action, se transmet entre deux neurones par l'intermédiaire d'une communication synaptique basée sur la libération de neurotransmetteurs. Selon le type de ceux-ci, un potentiel post-synaptique inhibiteur (IPSP) ou excitateur (EPSP) sera évoqué au niveau du neurone postsynaptique B, pouvant éventuellement déclencher un nouveau potentiel d'action. V_{repos} et V_{seuil} représentent respectivement le potentiel membranaire de repos et le seuil d'excitabilité membranaire.

2.Cytoarchitecture du néocortex

a. Néocortex

Le cerveau est l'un des organes les plus importants du système nerveux central. Il est composé entre autres de deux hémisphères cérébraux, divisés en quatre lobes (frontal, pariétal, occipital et temporal). Le néocortex, étant situé sur la périphérie externe des hémisphères cérébraux, constitue le principal objet d'étude de cette thèse. Par définition, c'est en effet sur lui que s'appliqueront les techniques de stimulation corticale dont fait partie la TMS(28)Plus précisément, le néocortex désigne la substance grise qui regroupe les corps cellulaires ainsi que les arbres dendritiques des neurones permettant le traitement et la génération de signaux nerveux. Son complémentaire est la matière blanche, constituée des axones (ou fibres nerveuses) transportant les messages nerveux. L'organisation spatiale du néocortex est complexe à l'échelle macroscopique, celui-ci dessinant des circonvolutions (gyri) délimitées par de profonds sillons (sulci).

b. Couches corticales

L'observation du néocortex à l'échelle microscopique fait apparaître une histologie particulière, où les neurones sont organisés en six couches superposées (Figure 5)(29) On les désigne par ordre croissant, de la couche la plus superficielle à la couche la plus profonde.

Couche I : couche moléculaire. Elle contient quelques neurones dispersés et est principalement composée de dendrites de neurones pyramidaux et d'axones orientés horizontalement.

Couche II : couche granulaire externe. Elle contient majoritairement des populations d'interneurones inhibiteurs et excitateurs, ainsi que de petits neurones pyramidaux. Les couches I à III reçoivent et traitent les signaux nerveux provenant

d'autres aires corticales inter-hémisphériques, dites afférentes.

Couche III : couche pyramidale externe. Elle est composée de neurones pyramidaux de taille moyenne, ainsi que d'interneurones. C'est de cette couche principalement que partent les communications vers d'autres aires corticales, dites efférentes.

Couche IV : couche granulaire interne. Cette couche est majoritairement constituée d'interneurones. C'est elle qui reçoit et traite les messages nerveux provenant de structures non corticales comme le thalamus, mais également d'afférences corticales intra-hémisphériques.

Couche V : couche pyramidale interne. Elle est composée de neurones pyramidaux de grande taille. Ceux-ci transmettent les messages nerveux aux structures sous-corticales (ganglions de la base, moelle épinière, etc.).

Couche VI : couche polymorphe. Composée de quelques neurones pyramidaux, elle est à l'origine d'axones projetant sur le thalamus et permettant une communication bidirectionnelle avec celui-ci.

c. Colonnes corticales

Le néocortex peut être considéré comme une bande composée de minicolonnes corticales disposées perpendiculairement à la surface corticale de façon parallèle entre elles (Figure 5)(30). Chaque minicolonne comprend l'intégralité des six couches corticales décrites ci-dessus et constituerait ainsi la plus petite unité verticale de traitement du signal nerveux (31). En augmentant légèrement l'échelle spatiale, il est possible de définir une autre structure appelée macrocolonne, regroupant de quelques dizaines à quelques centaines de minicolonnes interconnectées par des liaisons courtes distances horizontales (32). Les circuits neuronaux regroupés au sein d'une même macrocolonne partagent alors

des caractéristiques physiologiques statiques et dynamiques communes (31). Au niveau macroscopique, on définit tout d'abord une aire corticale comme étant une portion du cortex regroupant un ensemble de macrocolonnes partageant des propriétés cytoarchitectoniques semblables et des rôles fonctionnels proches (29). Enfin, les microcircuits corticaux désignent les populations neuronales des macrocolonnes composant une aire corticale. Cette notion souligne les interconnexions locales de ces populations, qui forment les circuits de traitement de l'influx nerveux.

Si l'idée d'une organisation homogène du néocortex basée sur des colonnes corticales aux propriétés structurelles précises est attirante (33), les travaux menés depuis la découverte de Mountcastle (1957) ne semblent cependant pas aller dans ce sens (34). Il apparaît en effet que la taille des colonnes corticales, ainsi que le nombre de neurones qu'elles contiennent, varient en fonction des espèces, des individus, et de la portion du cortex étudié (34). De plus, le concept de colonne corticale reste encore aujourd'hui assez flou car sa définition précise varie grandement d'une étude à l'autre, et peut être basée sur différents indices tant structurels que fonctionnels (35). Néanmoins, l'intérêt d'une telle classification permet de définir des unités fonctionnelles de traitement à différentes échelles.

Le rôle fonctionnel des colonnes corticales a historiquement été démontré grâce à l'étude des cortex sensoriels chez l'animal (Figure 5) (36 ; 37 ; 38 ; 39). Au niveau du cortex somatosensoriel, on a par exemple pu constater l'hyperspécialisation des macrocolonnes dans le traitement de l'influx nerveux afférent à un unique muscle (37). De même, certaines colonnes du cortex visuel sont spécialisées dans le traitement des informations provenant d'une zone spécifique du champ visuel, ou encore dans le traitement d'une direction de mouvement

particulière (Figure 5) (40). Néanmoins, le rôle fonctionnel des colonnes corticales fait encore débat. Celui-ci présente en effet une grande variabilité intra et inter-individuelle, et son étude n'a pas permis de justifier des différences de qualité de traitement sensoriel inter-espèces, et de l'avantage d'une telle organisation d'un point de vue évolutif (34).

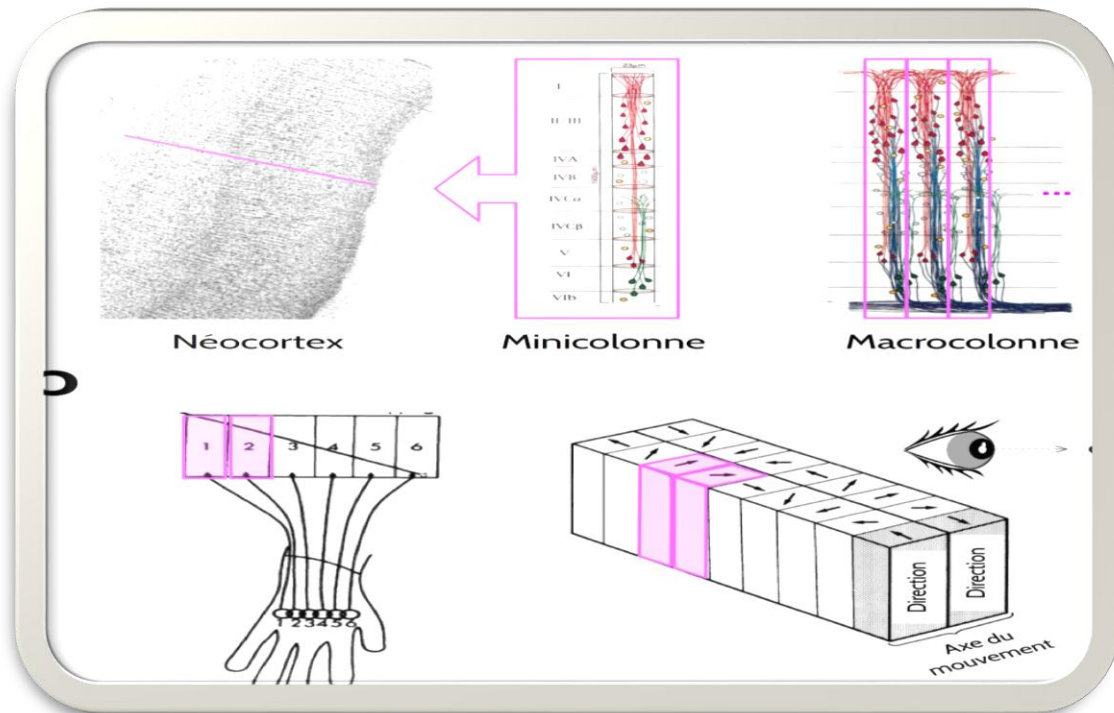


Figure 5– Colonnes corticales.(20)

a : organisation anatomique des colonnes corticales. Le néocortex est composé de minicolonnes, qui peuvent être regroupées au sein de macro-colonnes plus larges, d'après Mountcastle (1997) et Jones (2000).
b : rôle fonctionnel des macrocolonnes (exemples). Au niveau du cortex somatosensoriel, le signal nerveux provenant de chaque muscle est délivré à une macrocolonne indépendante (gauche). Au niveau du cortex visuel, lors d'une tâche d'observation du mouvement, chaque direction et sens de mouvement est traité au niveau de macrocolonnes spécifiques

(droite), d'après Mountcastle (1997).

d. Réseau hiérarchique distribué

Si certains traitements de bas niveau peuvent être assurés localement au niveau de quelques colonnes corticales hyper-spécialisées, les processus cognitifs plus complexes nécessitent la participation de nombreuses d'entre elles, organisées au sein de réseaux hiérarchiques distribués (41). Pour cela, les colonnes possèdent des connexions courte et longue distance les reliant entre elles (connectivité cortico-corticale), ainsi que des connexions avec d'autres structures sous-corticales (connectivité cortico-sous-corticale). Il a été proposé que le niveau hiérarchique de ces connexions puisse être évalué par l'analyse des motifs lamineux de celles-ci (42; 43). On peut ainsi distinguer des connexions de types ascendantes, latérales, ou descendantes entre deux colonnes A et B selon que A projette respectivement au niveau de la couche granulaire (IV), de l'intégralité de la colonne, ou des couches supra ou infra granulaires de B (Figure 6).

À un niveau macroscopique, les réseaux d'aires corticales ainsi formés peuvent être analysés selon la théorie mathématique des graphes (44). Les graphes sont des ensembles de nœuds (ici, les aires corticales) reliés entre eux par différentes arrêtes (les connexions). L'organisation générale du néocortex apparaît être de type "petit monde", où la plupart des nœuds sont voisins, proches les uns des autres (Figure 6) (45). De plus, on remarque une organisation hiérarchisée, avec la constitution de plusieurs sous-réseaux interconnectés, appelés modules (46 ; 44). Certaines aires corticales possèdent un grand nombre de connexions, au sein d'un même module ou entre différents modules, et constituent respectivement des centres (hubs) dits provinciaux ou de connexions. A contrario, certaines aires apparaissent isolées au sein d'un unique module. D'un point de vue fonctionnel,

les centres se retrouvent plutôt au niveaux d'aires associatives multimodales responsable du traitement et de l'intégration d'informations multiples et complexes, alors que les aires isolées sont en général spécialisées dans des processus bas niveau (46; 41).

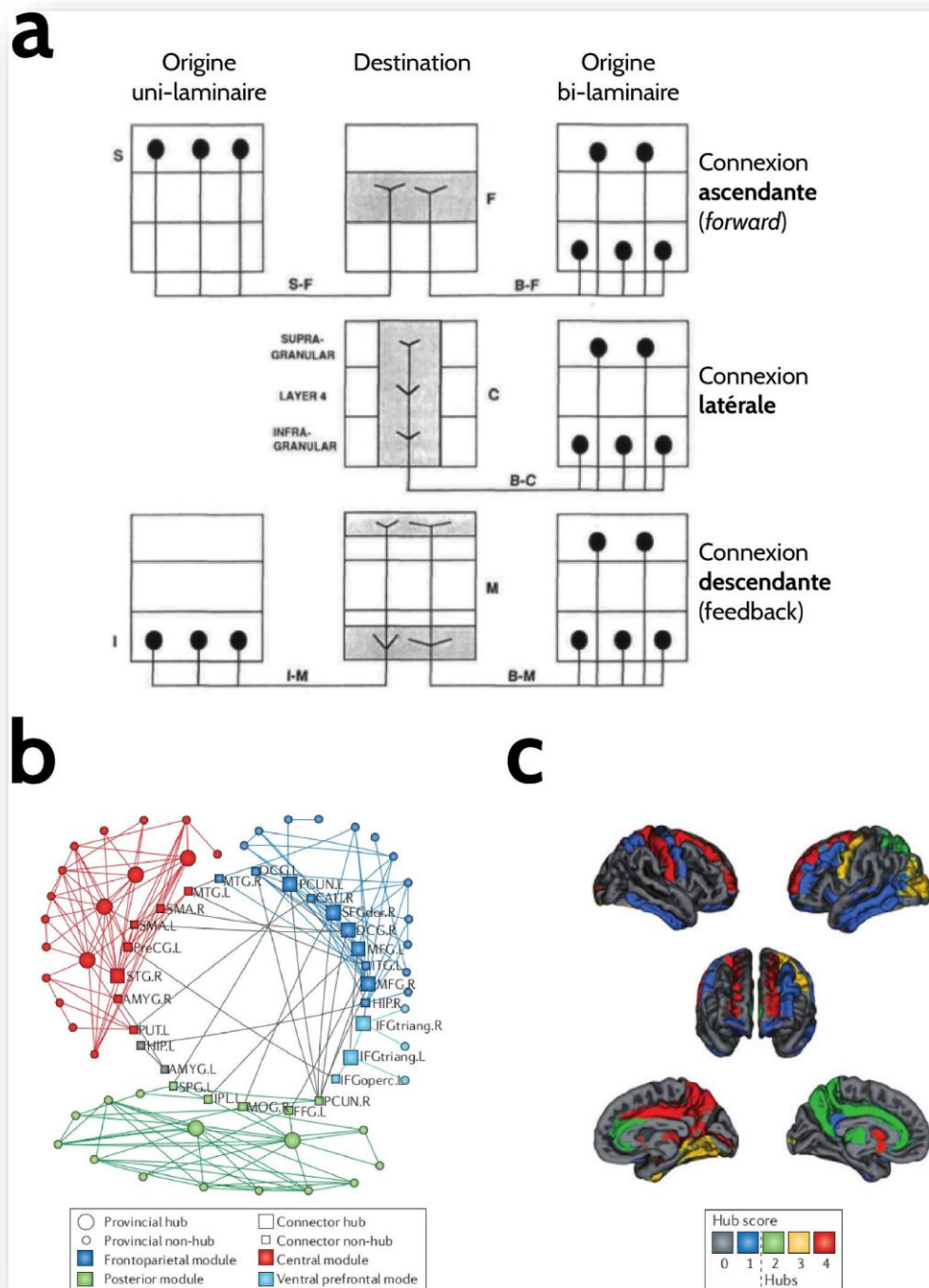


Figure 6: Réseaux corticaux hiérarchiques distribués(20)

. a : connexion entre colonnes corticales. La connexion entre deux colonnes corticales distantes peut s'établir vers différentes couches, définissant ainsi le lien hiérarchique entre celles-ci (ascendant, latéral ou descendant), d'après (44) b : schéma simplifié de l'organisation hiérarchisée et modulaire du cortex, d'après (45) c : cartographie des centres (hubs) les plus importants du cortex, d'après (47)

III– Stimulation magnétique transcrânienne :

1–Principes physiques :

Si de nos jours les techniques permettant la stimulation corticale sont nombreuses et variées (stimulation électrique directe, stimulation électrique ou magnétique transcrânienne, etc.), toutes reposent cependant sur un même principe simple : l'application d'un champ électrique sur une population neuronale va provoquer ou faciliter l'activation de celle-ci. Ce principe est une généralisation de la stimulation neuronale unitaire, où l'application d'un courant électrique d'intensité suffisante sur l'axone d'un neurone provoque l'émergence d'un potentiel d'action. Pour la majorité des techniques de stimulation corticale, l'application de ce champ électrique est effectuée de manière invasive, nécessitant la mise en place temporaire ou définitive d'électrodes de stimulation lors d'une opération neurochirurgicale. Le principal avantage de la TMS réside dans son aspect non-invasif, le champ électrique étant induit par la variation du champ magnétique émis par d'une bobine de stimulation placée à la surface du scalp.

1.1 Induction électromagnétique

C'est grâce au principe d'induction électromagnétique que la TMS va permettre l'application d'un champ électrique à la surface du cortex de manière non-invasive (28). Découvert par Faraday au début du XIXème siècle, ce principe

sera formalisé dans un cadre mathématique par Maxwell quelques années plus tard, constituant ainsi l'une des lois fondamentales de l'électromagnétisme.

Ce principe stipule que la variation d'un champ magnétique induit un champ électrique dans tout milieu conducteur situé à proximité de celui-ci.

Le principe général de fonctionnement de la TMS : Une bobine de stimulation est tout d'abord positionnée à la surface du scalp d'un sujet. Cette bobine génère un champ magnétique traversant les diverses couches la séparant du tissu cortical (scalp, crâne, LCR, etc.). Les variations de ce champ magnétique induisent alors un champ électrique à la surface du cortex. Cette surface étant électriquement conductrice, le champ électrique génère des courants électriques conduisant finalement à l'excitation des populations neuronales locales.

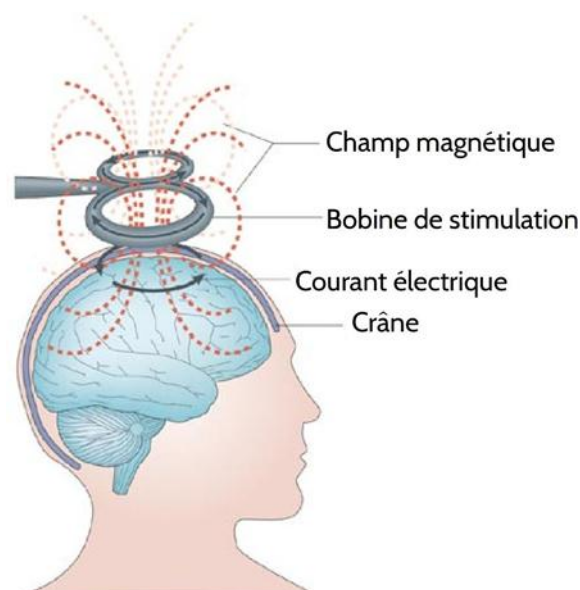


Figure 7: Principe général de la TMS, d'après Ridding and Rothwell (2007).(47)

1.2 Caractéristiques du champ magnétique généré :

En TMS, le champ magnétique est produit à l'aide d'une bobine, dite « de stimulation », constituée de fils électriques. De la même manière que pour un électroaimant, le champ magnétique est alors généré par le passage d'un courant

électrique dans la bobine.

.Le champ magnétique est généré de façon pulsatile ; on parle d'impulsions TMS . Son intensité croît et décroît en forme de cloche très rapidement dans une fenêtre de 500 μ s. La dynamique temporelle de cette intensité peut prendre plusieurs formes, les plus classiquement utilisées étant les impulsions monophasique et biphasique. L'intensité maximale du champ magnétique dépend directement de l'intensité du courant électrique qui traverse la bobine. Celle-ci est réglable via le stimulateur TMS et se situe typiquement entre 1 et 2.5 T. La distribution spatiale du champ magnétique dépend quant à elle de la forme de la bobine utilisée. Il est à noter que seules ces impulsions très brèves permettent d'obtenir un champ électrique suffisamment fort pour activer les populations neuronales ciblées. Comme la puissance de celui-ci dépend directement de la variation du champ magnétique, une impulsion plus longue nécessiterait une puissance de champ magnétique plus forte. Les caractéristiques du champ magnétique décrites ici sont en fait le résultat d'un compromis entre plusieurs facteurs : conception des équipements (bobine, stimulateur), focalisation et profondeur du champ magnétique créé, etc. Il serait par exemple impossible d'un point de vue pratique de générer des stimulations magnétiques sinusoïdales induisant des courants alternatifs dont la fréquence serait réglée sur les rythmes cérébraux, ceux-ci ayant des périodes bien trop longues (de 10 ms à 250 ms environ). Le seul moyen possible pour mimer de telles oscillations est de délivrer des impulsions brèves à un rythme régulier.

En effet, les impulsions peuvent être générées de façon isolées temporellement, on parle alors de TMS simple impulsion, ou délivrées à intervalle

régulier au sein de motifs fréquentiels précis. L'application d'un grand nombre d'impulsions TMS (> 500) suivant ces motifs fréquentiels (> 1 Hz) constitue alors la TMS dite répétée (rTMS), qui a pour but de modifier à long terme l'activité de l'aire ciblée (FIGURE 8). L'espace des paramètres définissant ces motifs est large : nombre d'impulsions, fréquence des impulsions, présence de trains d'impulsions, fréquences des trains, etc. Quatre grandes familles se distinguent néanmoins : rTMS basse et haute fréquence, continuous et intermittent theta burst stimulation (cTBS et iTBS respectivement). Les motifs les définissant sont représentés sur la Figure 9.

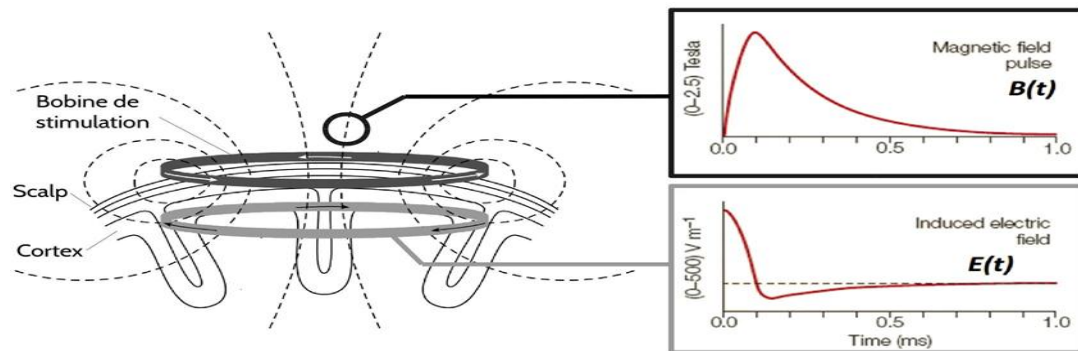


Figure 8: Dynamiques temporelles du champ magnétique généré et du champ électrique induit par la TMS, pour une impulsion monophasique, d'après Hallett (2000) et Walsh and Cowey (2000).(20)

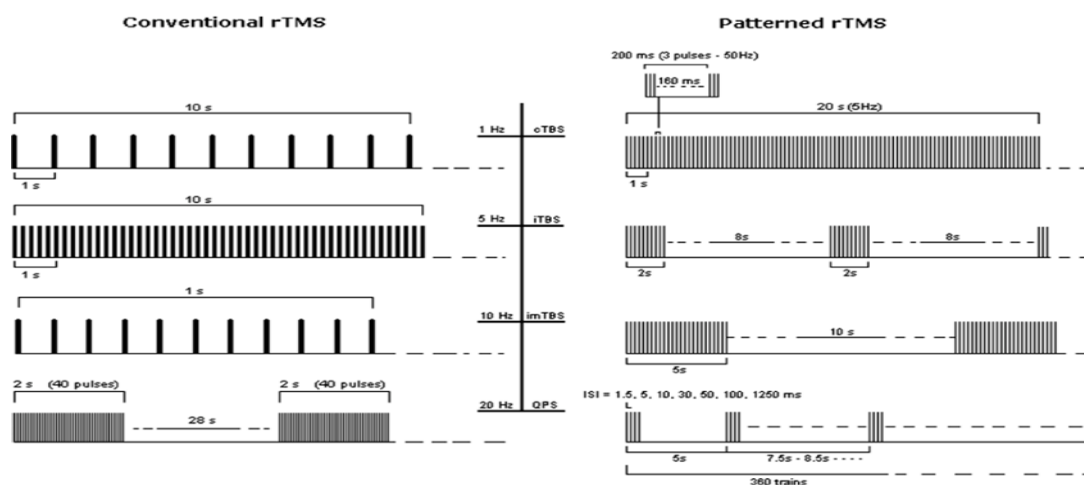


Figure 9: Motifs fréquentiels des séquences de rTMS les plus utilisées(48)

. Chaque trait représente une impulsion de TMS délivrée en fonction du temps. Les protocoles de rTMS se divisent en deux grandes familles : protocoles conventionnels (à gauche), cadencés de 1 Hz (basse fréquence) à 20 Hz (haute fréquence), et protocoles à motifs (à droite), incluant les protocoles à bouffées thêta (TBS) et à quadruple impulsion (QPS), .

1.3 Caractéristiques du champ électrique induit $E \rightarrow$

Les caractéristiques du champ électrique $E \rightarrow$ induit à la surface corticale dépendent directement de la variation du champ magnétique générée par la bobine. De la même façon, le champ électrique induit se compose d'un unique pic très bref d'une durée inférieure à 300 μs (Figure 8), et d'intensité proportionnelle à la variation du champ magnétique, se situant typiquement entre 100 et 300 $V.m^{-1}$.

La distribution spatiale du champ électrique sur la surface corticale dépend de plusieurs facteurs interagissant entre eux de manière complexe. En général, il est admis que la surface significativement stimulée recouvre quelques cm^2 de tissu cortical, à une profondeur maximale de 3 cm. L'aire de la surface stimulée et la profondeur atteignable dépendent tout d'abord principalement de la forme de la bobine utilisée (FIGURE10). Si la bobine circulaire génère un champ électrique de même intensité en deçà de son pourtour, la bobine en forme de huit (butterfly coil) se montre plus focale et concentre l'énergie sous son centre.

L'anatomie du sujet constitue le deuxième facteur majeur modulant la distribution spatiale du champ électrique (49 ; 50 ; 51). En effet, les distributions spatiales théoriques sont grandement modulées par les formes géométriques complexes rencontrées à la surface du cortex (gyri et sulci). Celles-ci engendrent des inhomogénéités spatiales quant à la distribution de la conductivité électrique des tissus. De cela il résulte que la forme du champ électrique induit sera complexe,

et dépendra pour une même bobine utilisée i. de l'anatomie propre au sujet, du site stimulé et du positionnement précis (angles) de la bobine en regard de ce site (Figure 11). Le premier point d'une part, et les deuxième et troisième points d'autre part, induiront respectivement une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle au niveau de la distribution spatiale du champ électrique induit.

Si la modélisation du champ électrique théoriquement induit (i.e. sur une sphère, dans le vide) par un type de bobine est aisée et généralement fournie par les constructeurs, il n'en va pas de même pour la modélisation des perturbations amenées par l'anatomie. Celle-ci reste complexe et computationnellement lourde, basée sur des méthodes d'analyse numérique, comme celles des éléments finis, et sur la segmentation 3D des différentes couches du cerveau (scalp, crâne, LCR, matière grise, matière blanche) reconstituées à partir des données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique. Les outils de simulation et de visualisation du champ électrique réellement induit développés par les équipes de recherche mentionnées (52) ouvrent la voie à une meilleure prise en compte des spécificités neuroanatomiques de chaque sujet, permettant in fine une meilleure explication a posteriori de la variabilité observée des effets des stimulations (50). Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de fonctionnalités permettant la planification automatisée a priori de la position de la bobine et de son optimisation en regard de l'anatomie du sujet.

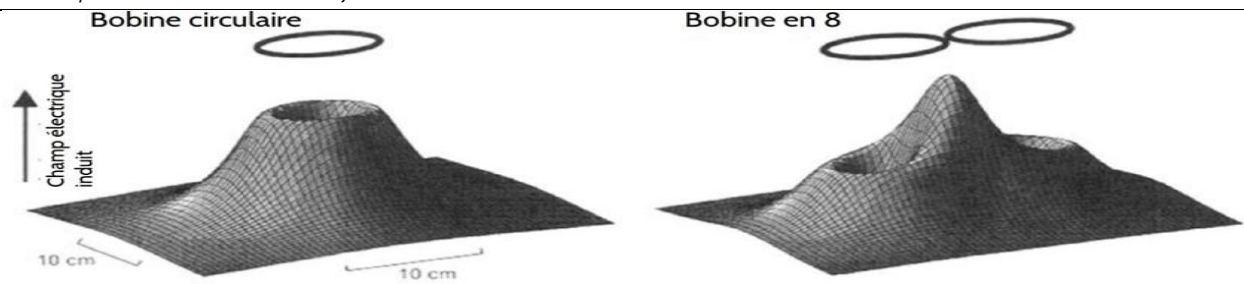


Figure 10: – Distribution spatiale du champ électrique induit pour une bobine circulaire et en huit, sur une surface plane homogène, d'après Ilmoniemi et al. (1999)(20).

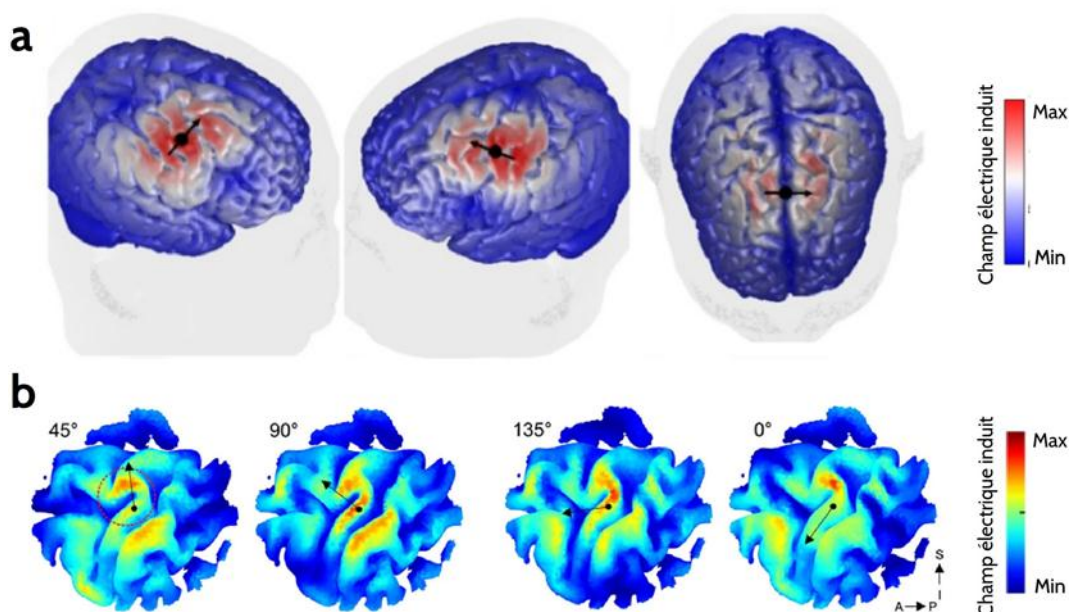


Figure 11: Exemples de modélisation de la distribution spatiale réelle du champ électrique induit à la surface corticale pour une bobine en huit.

a : influence du site de stimulation (de gauche à droite : cortex moteur droit, cortex prémoteur gauche, et aires motrices supplémentaires bilatérales), (51).

b : influence de l'angle de stimulation sur le cortex moteur(52).

2. Mécanismes d'action

Si l'on regarde les caractéristiques du champ électrique induit, la TMS offre une résolution spatiale dont l'échelle se situe entre la colonne et l'aire corticale (53

; 54). Le champ magnétique, en traversant les différentes couches corticales rencontrées, va en effet activer l'aire corticale ciblée dans son intégralité. Les mécanismes d'action de la TMS se révèlent donc complexes, car ils englobent l'activation parallèle de nombreuses populations neuronales présentes dans les différentes couches du cortex, engendrant dès lors des communications cortico-corticales ou cortico-sous-corticales avec les aires et structures efférentes à l'aire ciblée (55; 56). Les mécanismes d'action de la TMS, et ceux plus largement des autres techniques de stimulation corticale directe, font encore aujourd'hui l'objet d'études intensives chez l'animal et chez l'Homme, concernant principalement le cortex moteur (57 ; 58 ; 59 ; 60). Les techniques d'exploration employées pour comprendre ces mécanismes sont diverses, allant de l'enregistrement unitaire à l'échelle neuronale (animaux) aux simulations numériques basées sur des modèles biophysiques.

Effets à court et long terme

Il est nécessaire de distinguer ici deux grandes catégories d'effets neurologiques induits par la TMS. On parle d'effets à court terme, mis en œuvre dans les quelques centaines de ms suivant une impulsion unitaire, et d'effets à long termes, observés de quelques secondes à quelques minutes après un protocole de rTMS (61). Ces derniers sont l'expression de phénomènes de plasticité synaptique (potentialisation ou dépression à long terme), permettant ainsi l'induction de neuro-modulations excitatrices ou inhibitrices, selon la fréquence et le motif du protocole de rTMS utilisé (29). Ceux-ci sont explicités ci-après selon une échelle spatiale croissante, du neurone jusqu'aux réseaux corticaux.

2.1. Échelle neuronale

Les études chez l'animal permettent d'observer les effets de la TMS au niveau neuronal, grâce aux techniques d'enregistrements électrophysiologiques invasifs (62). Une récente étude chez le primate a permis l'enregistrement à l'échelle neuronale des potentiels d'actions induits par la TMS sur diverses couches du cortex frontal (63). Ces enregistrements ont été rendus possibles par le développement de bobines TMS de taille adaptée ainsi que d'électrodes dont les caractéristiques permettent d'atténuer fortement l'artefact de stimulation. Ces enregistrements unitaires confirment que la TMS induit directement des potentiels d'actions sur différents types de neurones (neurones pyramidaux excitateurs, neurones inhibiteurs) à des latences allant de 1 à 7 ms après l'impulsion magnétique (Figure 12a). De plus, le taux de décharge des populations neuronales ciblées augmente significativement durant les 200 ms suivant la stimulation, révélant ainsi l'influence excitatrice des impulsions TMS (Figure 12b). L'activation directe de circuits inhibiteurs par la TMS a également été récemment mise en évidence chez le rat grâce à l'imagerie optique. L'étude (64) ont en effet enregistré la libération des ions calcium Ca^{2+} au sein des arbres dendritiques des neurones pyramidaux du cortex sensoriel. Alors que la stimulation des pattes arrières de l'animal génère une libération significative de Ca^{2+} au niveau des arbres dendritiques, l'application simultanée d'une impulsion TMS inhiberait fortement cette réaction. La TMS activerait alors les axones de neurones inhibiteurs des couches superficielles, provoquant ainsi un relâchement des neurotransmetteurs GABA au niveau des synapses dendritiques, engendrant finalement l'inhibition des neurones pyramidaux de la couche V (Figure 12c).

2.2 Échelle corticale

Chez l'Homme, le premier effet physiologique observé en TMS fut sa capacité à activer l'intégralité de la chaîne cortico-spinale motrice suite à la stimulation du cortex moteur primaire (M1) (65). La stimulation va en effet engendrer l'activation des neurones pyramidaux de la couche V, générant ainsi un signal nerveux se propageant le long de la moelle épinière. Ceci conduit à l'activation des motoneurones permettant finalement la contraction d'un muscle cible. Cette contraction est stéréotypée et constitue ce qu'on appelle un potentiel évoqué moteur (PEM), résultant de la synchronisation extrême de la contraction des fibres musculaires (66) (Figure 13). Il est ainsi possible de stimuler différents muscles selon les colonnes corticales ciblées, en suivant l'organisation somatotopique de M1 découverte en début du siècle dernier grâce aux célèbres travaux de Penfield and Boldrey (1937).(67)

Ce phénomène d'apparence assez simple met en réalité en œuvre des mécanismes d'action complexes au niveau de M1 (68; 69 ,70)

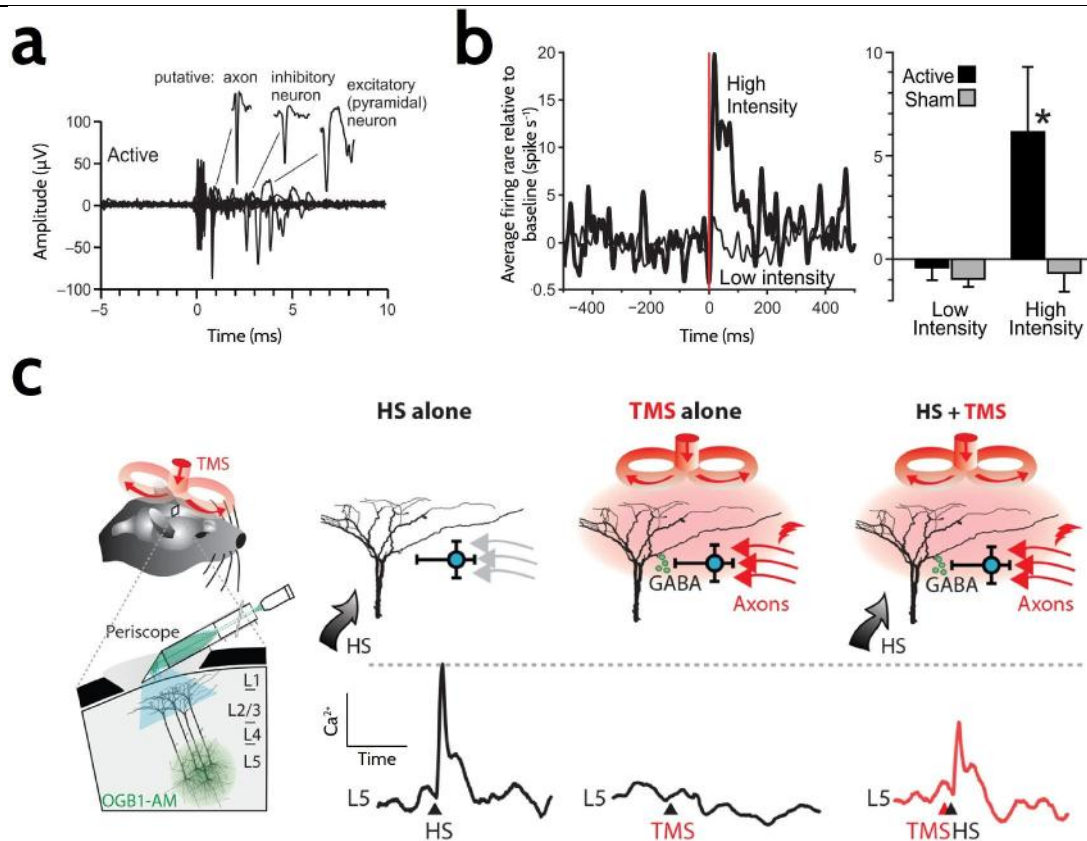


Figure 12: Mécanismes d'action de la TMS à l'échelle neuronale.

a : enregistrements unitaires de divers neurones suivant une impulsion TMS (temps 0) chez le singe, (63).

b : cadence de décharge des populations neuronales du frontal eye field après stimulation TMS (temps 0) à haute et basse intensité chez le singe, d'après Mueller et al. (2014)(64).

c : inhibition par la TMS de la libération d'ions Ca^{2+} au niveau de l'arbre dendritique des neurones pyramidaux de la couche V du cortex sensoriel suite à la stimulation des pattes arrière (HS) chez le rat, d'après Murphy et al. (2016)(64) ; Ziemann and Rothwell, 2000 (70)).

Des enregistrements épiduraux montrent en effet que le signal nerveux généré est constitué de volées descendantes de potentiels d'action à très haute fréquence (600 Hz environ) (Figure 14a). L'activité la plus précoce, observable après stimulation corticale électrique et TMS à haute intensité, est issue de l'activation directe des neurones cortico-spinaux de la couche V, et est alors noté "D wave" pour "onde Directe". Contrairement à d'autres techniques de stimulation, la TMS évoque par la suite d'autres potentiels plus tardifs, et ce même à basse intensité. Ces activités, notés "I waves" pour "ondes Indirectes", reflètent l'activation indirecte des

neurones cortico-spinaux. De façon plus spécifique.

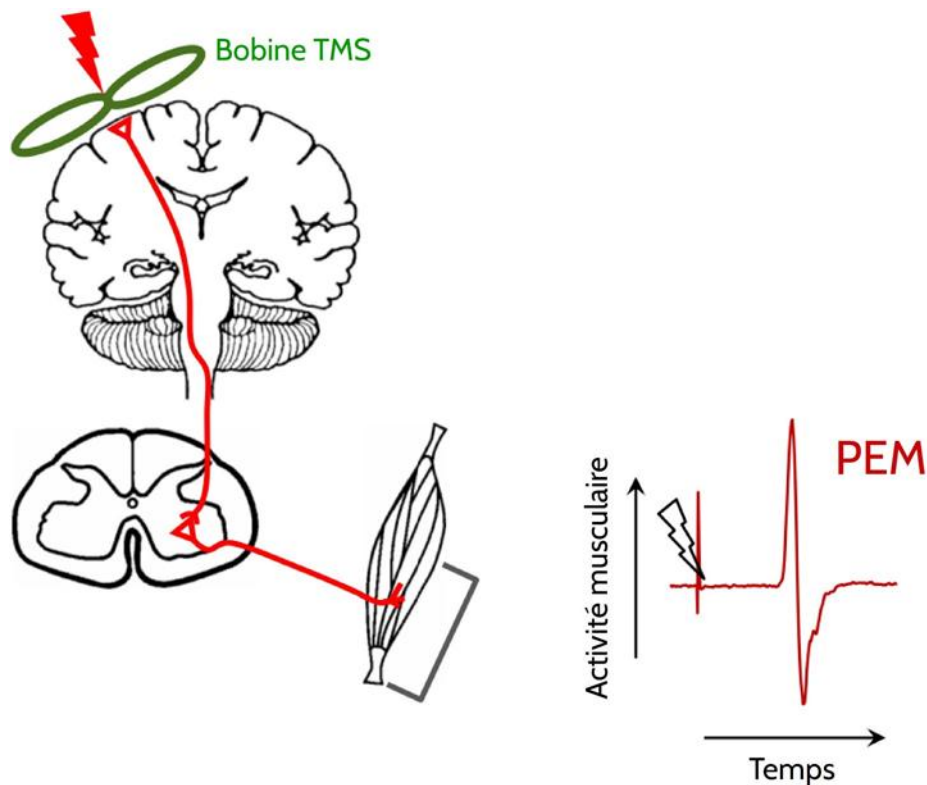


Figure 13:- Schématisation de la propagation du signal nerveux suite à la stimulation de M1, des neurones corticaux jusqu'aux motoneurones, induisant une contraction musculaire sous forme de potentiel évoqué moteur, d'après Verhagen(20)

Les D waves seraient le résultat de la dépolarisation directe des axones des neurones cortico-spinaux, en particulier au niveau du coude formé par ceux-ci à l'entrée de la matière blanche (71 ;72) (Figure13b). La génération des I waves serait quant à elle due à l'activation de populations d'inter- neurones des couches supérieures (II et III), projetant de façon excitatrice sur l'arbre dendritique des neurones cortico-spinaux (Figure 13c). Plusieurs modélisations numériques différentes de ce phénomène ont permis de simuler les enregistrements épiduraux avec une grande précision (73 ,74). Il est enfin possible d'évaluer indépendamment

les circuits inhibiteurs et excitateurs activés simultanément par la TMS via la technique des doubles impulsions(68;29). La période d'expression des principaux neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, environ 15 ms) et inhibiteurs (GABAa et GABAb, environ 2 et 100 ms respectivement) étant différente, la variation de l'intervalle temporel entre les deux impulsions TMS permet alors de révéler leurs différents effets grâce à l'observation de la modulation des amplitudes des PEMS induits.

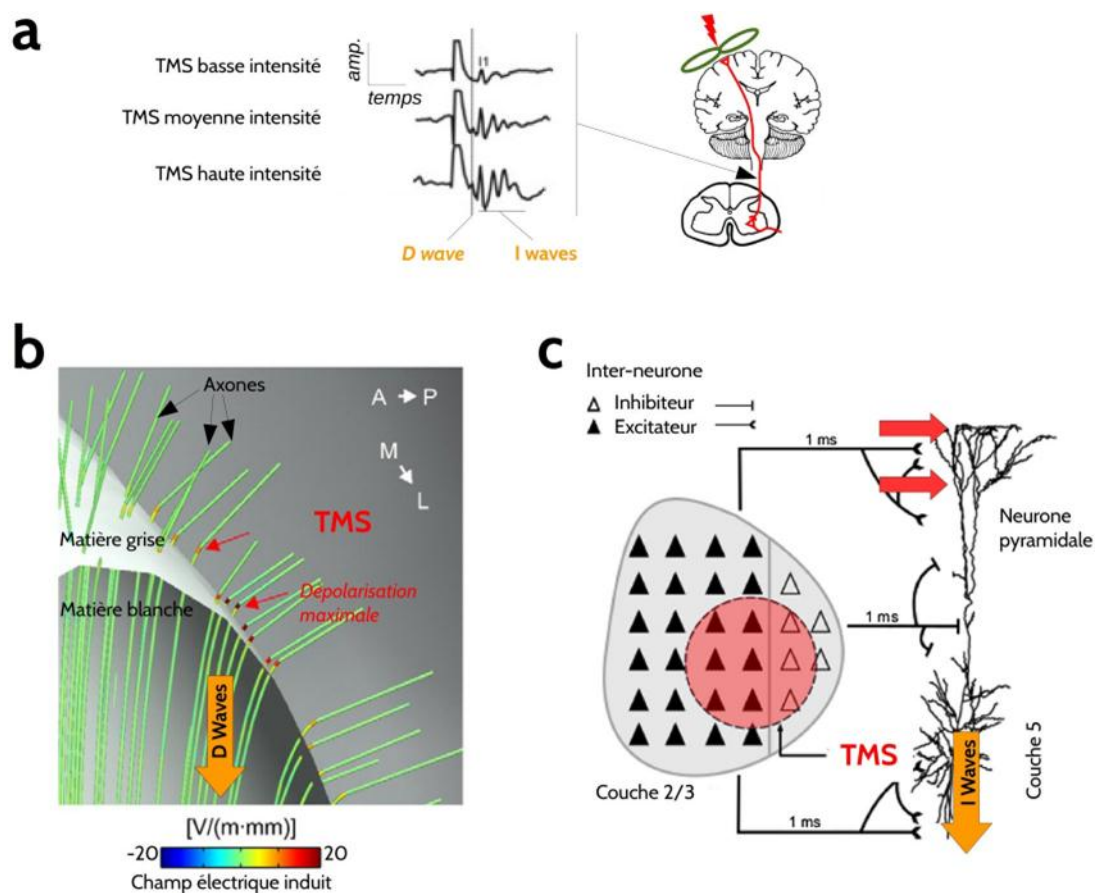


Figure 14: Mécanismes d'action de la TMS à l'échelle corticale

. a : volées descendantes de potentiels d'action mesurées à l'aide d'électrodes épidurales implantées au niveau de la moelle épinière, données électrophysiologiques réelles(71)

. b : génération des D waves par dépolarisation directe des axones des

neurones cortico-spinaux, données simulées, d'après (72).

c : génération des I waves par activation des inter neurones excitateurs, données simulées, d'après(74).

2.3 Échelle cérébrale

Chez l'Homme, le récent interfaçage entre la TMS et les techniques de neuroimagerie a permis l'apport de nouvelles connaissances quant aux effets à court terme de la TMS (62 ;53). Le dénominateur commun de ces résultats établit que la stimulation induit également des effets longue distance à l'échelle cérébrale. Loin de rester purement locale, la perturbation induite par la TMS va en effet se propager et activer les réseaux corticaux et sous-corticaux efférents auxquels est connectée l'aire ciblée. Le couplage de la TMS avec l'IRM fonctionnelle (IRMf) permet en effet d'observer les modulations du signal BOLD (Blood-oxygen- level dependent) induites par l'impulsion TMS au niveau du cerveau entier (75;76;77). La stimulation de M1 met en évidence l'activation d'un réseau moteur bilatéral complexe, englobant entre autre M1, le cortex sensoriel primaire (S1), le cortex prémoteur dorsal (PMd), et l'aire motrice supplémentaire (SMA) de façon bilatérale (Figure 15a). Le couplage TMS- EEG permet également de révéler cet effet de façon précise dans le temps. De la même façon, il s'avère que la TMS active des réseaux corticaux de façon complexe dans le temps (58 ;78). La Figure 15b montre un exemple de cet effet, avec l'activité cérébrale engendrée par la stimulation du cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC) gauche .

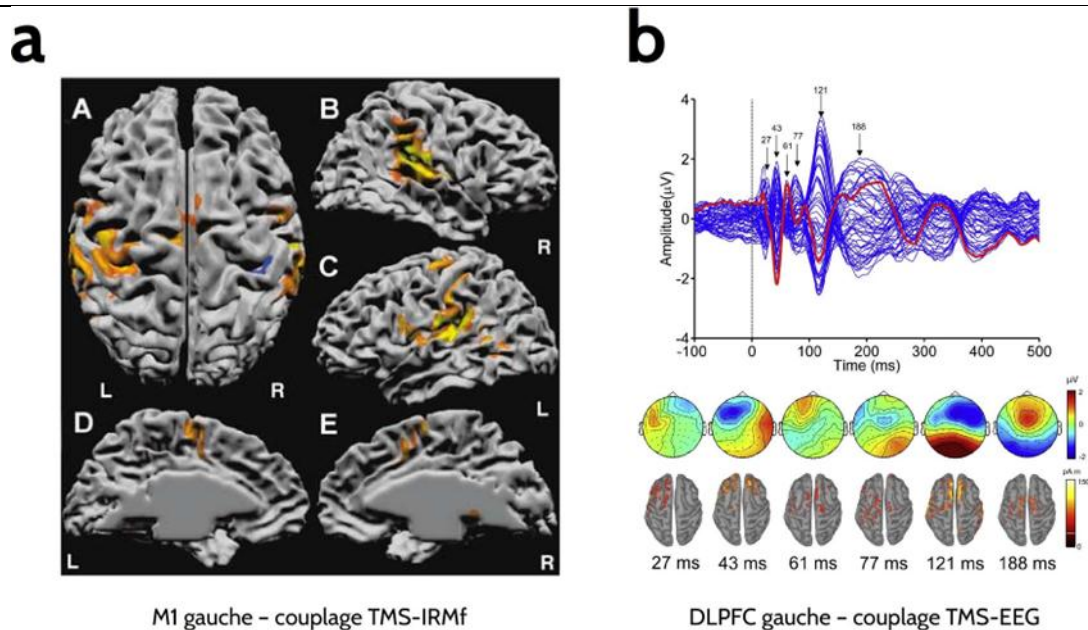


Figure 15: Effets longue distance de la TMS

a : carte des activations BOLD (jaune-rouge) suite à la stimulation de M1 gauche (couplage TMS-IRMf)(76),. b : réponse EEG induite par la stimulation du DLPFC gauche (couplage TMS-EEG)(72).

3. L'équipement

L'équipement comprend :

: Des capaciteurs : ils permettent d'accumuler la charge électrique fournie par les blocs d'alimentation.

: Une unité centrale ou stimulateur : elle va paramétrer le pourcentage de courant et synchroniser sa charge à un instant déterminé. C'est l'élément qui va délivrer les impulsions de courant électrique dans la bobine. De façon plus générale, le stimulateur permet de régler les paramètres importants de la stimulation et de définir des séries complexes d'impulsion à délivrer dans le cortex.

: **Une bobine de stimulation** : Principal élément du matériel de TMS, c'est la partie qui est directement appliquée sur la tête du sujet. Cette partie contient les bobines de fil générant le champ magnétique. En général, cette bobine est portée par un bras qui peut être robotisé. Il existe différents types de bobines qui vont conditionner la distribution, la capacité de pénétration du champ magnétique dans une région cérébrale donnée, son étendue spatiale, l'intensité des courants ainsi que les effets sensoriels, moteurs ou comportementaux. Il existe plus de 50 types de bobines disponibles(79).

: **Les bobines plates circulaires** (pénétration élevée mais peu sélectives spatialement), ont été les premières bobines disponibles pour la TMS. Dans l'hypothèse où une trop large stimulation des régions adjacentes à la zone cible pourraient impacter l'efficacité de la stimulation et accroître le risque des effets secondaires notamment de crises convulsives, elles ont par la suite été modifiées pour les rendre plus focales (modifiant l'angulation, la concavité ou la densité d'enroulement) (80).



Figure 16:Principaux types de bobines utilisées en TMS, proposés par les différents constructeurs (MagVenture, MagStim, Neurosoft et Brainsway (6)

a : bobines circulaires. b : bobines en huit. c : bobines en 8 coudées. d : bobine en H. e : bobines refroidies pour rTMS haute fréquence. f : bobines placebo

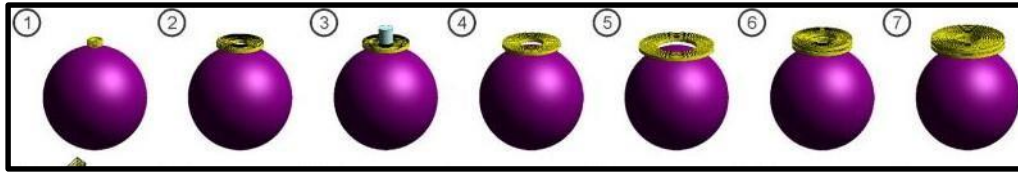


Figure 17:: BOBINE CIRCULAIRE (85)

Les bobines dites « en papillon » ou « figure en 8 » ont été introduites en 1988 par Ueno et al(81). Elles ont permis d'obtenir une nette amélioration de la focalisation de la stimulation. Elles constituent aujourd'hui les bobines de référence en matière d'efficacité et de sécurité dans le traitement de la dépression et sont approuvées par la FDA(82). Elles sont constituées de deux sondes circulaires jointes l'une à l'autre, chacune d'un diamètre de 25 à 70 mm, de telle sorte que le courant électrique s'ajoute au niveau de leur jonction, assurant un champ magnétique plus focal (1.5–2 cm²) mais aussi sensiblement plus faible(83).

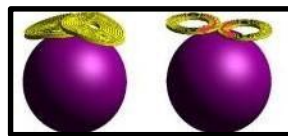


Figure 18:BOBINES FIGURE-EN-8 OU
PAPILLON (85))

De larges bobines figure-en-huit en forme de cloche appelées *bobines doubles cônes*, avec des boucles courbées latéralement, ont été conçues pour atteindre les régions corticales plus profondes. Cette forme conique dont l'angle peut varier entre 95 et 120° selon les modèles, pourrait permettre d'atteindre des structures jusqu'à 4 voire 6 cm de profondeur selon les modèles et le stimulateur utilisé. Les rayons intérieurs et extérieurs des boucles sont respectivement de 20 mm et 70 mm et le nombre de tours de fil dans chaque boucle s'élève à 10(84)

Figure 19:BOBINES DOUBLE-CONE (85)



Plus récemment, ont été développées *des bobines en «H » ou Hased coils* permettant également une stimulation cérébrale profonde. Elles ont une géométrie particulière en forme de casque et sont composées en deux parties (une partie dite basale composée de fils entourant la tête et une autre partie dite « de retour » composée de fils qui ne sont pas en contact avec le scalp).

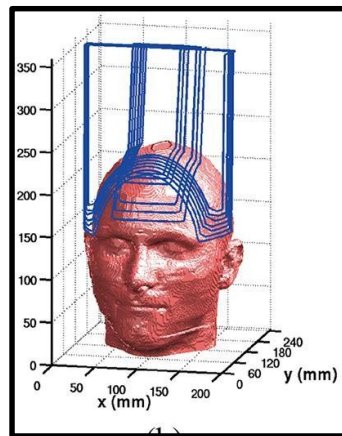


Figure 20: HESED COIL (81)

D'autres bobines ont été développées pour permettre une pénétration plus importante du champ magnétique. On peut citer la famille des « *Halo* » coil ou encore les *C-shaped coils*, les *crown coils*.

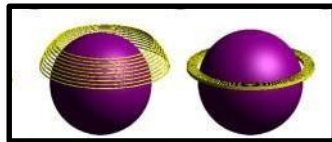


Figure 21: CROWN COIL A GAUCHE ET HALO COIL A DROITE (85)

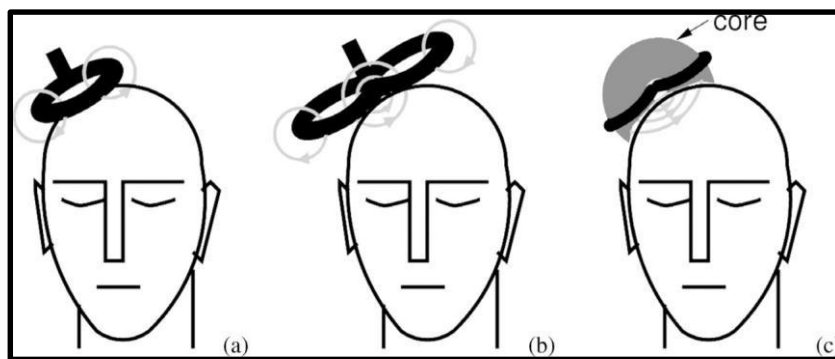


Figure 22: C-SHAPED COIL (LUBER, 2007)

a) Bobine plate circulaire b) Figure en 8 c) Bobine C (figure en 8 avec un cœur ferromagnétique)

De façon plus générale, plus la bobine de fil est étroite, plus la sélectivité spatiale sera importante, moins le champ magnétique sera pénétrant. Il n'existe actuellement pas de bobines permettant une stimulation à la fois focale et profonde.

– Association à un système de neuro-navigation

Cet équipement peut être associé à un système de neuro-navigation : il s'agit d'un logiciel associé à un système de capture optique du mouvement focalisé sur la tête du sujet permettant de localiser les cibles de stimulation à partir des clichés obtenus par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) anatomique ou fonctionnelle.

Lorsque l'équipement n'est pas associé à un modèle de neuro-navigation,

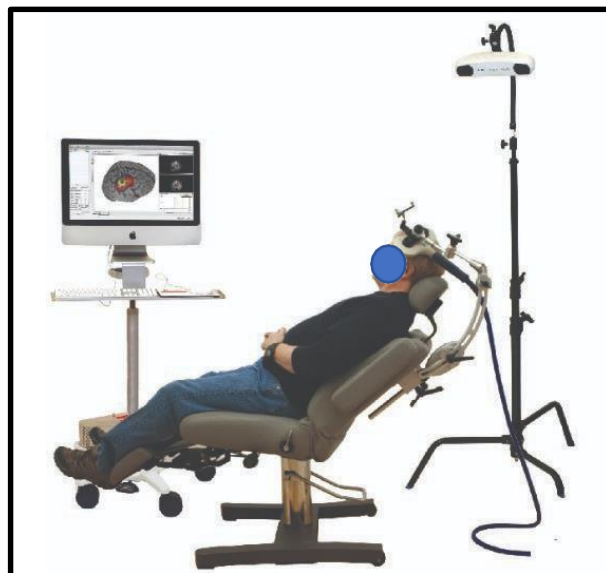


Figure 23:ÉQUIPEMENT TMS NEURONAVIGUEE.(86))

la bobine est placée sur la tête par le biais de repères anatomiques mesurés sur le crâne. Dans le traitement de la dépression, il existe deux méthodes de repérage anatomiques pour positionner la bobine : le système de références corticales 10–20 utilisée dans les études d'EEG et la méthode standard « 7cm ou 5cm » en se repérant à partir, du point de stimulation optimal déterminé lors de la titration du seuil moteur du long abducteur du pouce.(86)

4. Les différents modes d'impulsion de TMS

-TMS à impulsion simple ou sTMS :

Il s'agit d'impulsions uniques avec au moins 4 secondes d'intervalles entre deux impulsions. Elles sont utilisées à la fois à des fins diagnostiques pour déterminer des altérations de la conduction cortico-spinale ou à des fins de recherche par exemple pour établir la cartographie des changements de l'excitabilité corticale.

-TMS à impulsion double ou dTMS :

Elle consiste en la décharge d'une stimulation conditionnante (SC) suivie d'une stimulation test (ST) séparées par un intervalle inter-stimuli donné (IIS). La SC aurait une influence excitatrice sur l'effet de la ST pour les longs IIS. A contrario, elle serait inhibitrice pour de courts IIS. Les effets de la dTMS sont surtout connus pour les régions motrices avec des applications cliniques en neurologie (états anormaux de basse ou de haute excitabilité causée par des altérations cérébrales localisées ou diffuses).

-TMS à impulsion répétitive ou rTMS :

La rTMS correspond à n'importe quelle combinaison de plus de deux impulsions, c'est-à-dire à un train de stimuli de SMT appliqués à la même intensité sur une zone cérébrale et à une fréquence donnée (allant de 1 stimulus par seconde jusqu'à 50, voire plus). Les possibilités de configuration de rTMS sont multiples (sur la fréquence, l'intensité, la durée, le nombre d'impulsions, le nombre et la durée des intervalles entre trains d'impulsions) et encadrées par des paramètres de sécurité. La fréquence de stimulation correspond au nombre de

stimuli délivrés par seconde. La « basse fréquence » est inférieure ou égale à 1 Hz et la « haute fréquence » est supérieure à 1 Hz. Les fréquences élevées de stimulation (5 à 20 Hz) sont facilitatrices sur l'activité corticale, alors que les basses fréquences (1 Hz) sont inhibitrices. L'intensité de la stimulation est exprimée en pourcentage du seuil moteur. Celui-ci représente l'énergie minimale nécessaire pour déclencher un potentiel évoqué moteur, (PEM), dans le muscle stimulé. Les intensités peuvent varier de 80 à 130 % du seuil moteur au repos.

La rTMS produit trois types d'effets temporels :

– Effets en temps réel : interférence directe entre la stimulation et la décharge neuronale. Les modalités de communications inter-neuronales habituels sont perturbées entraînant des modifications comportementales.

: Post-effets à court terme : ce sont la prolongation des effets en temps réels. Ils restent moins importants.

– Post-effets à long terme ou effet thérapeutique : la répétition des séances induisant une modulation de l'activité cérébrale inhibitrice ou excitatrice permet de produire des effets à plus long terme.

La rTMS « patterned » est un protocole où des rafales d'impulsions sont appliquées à haute fréquence à un intervalle prédéterminé. Le protocole « theta-burst » est un exemple de TMS répétitive « patterned » où des rafales de 3 impulsions à une fréquence de 50 Hz sont appliquées à un intervalle de 5 Hz, c'est-à-dire à toutes les 200 millisecondes (87). Elle présente deux principales variantes (88):

- la cTBS ou la TBS continue qui aurait les mêmes propriétés neuro-inhibitrices que la rTMS à basse fréquence (≤ 1 Hz) ;

- l'iTBS ou la TBS intermittente qui aurait les mêmes propriétés

neuroexcitatrices que la rTMS à haute fréquence (> 1 Hz).

La stimulation « quadripulse » est un autre exemple de TMS répétitive « patterned » où une rafale de 4 impulsions (intervalle entre les impulsions d'une même rafale peut varier de 1.5 ms à 100 ms) est appliquée à une fréquence de 0.2 Hz pendant 30 minutes(89).

5. Les effets indésirables de la rTMS chez l'homme

La rTMS est une technique de stimulation non invasive, ne nécessitant pas d'anesthésie générale. Elle est globalement bien tolérée et les effets secondaires graves sont rares (90). Le risque principal de la rTMS chez l'homme est l'induction d'une crise comitiale généralisée ou partielle. Cet effet reste rare. Les céphalées de tension sont identifiées chez 20 à 25% des patients. Des douleurs sont également rapportées chez 5 à 40% des patients. Le plus souvent, ces effets cèdent lors de l'administration d'un analgésique de palier 1 et régressent le au bout de quelques séances. Il peut également exister une légère somnolence ou fatigue après les séances. Les effets secondaires psychiatriques principaux sont la manie, l'hypomanie et les états mixtes, notamment chez les patients traités pour dépression bipolaire, avec ou sans antidépresseurs associés. Cependant, le risque de développer de tels troubles reste inférieur au cours d'un traitement par rTMS que le risque naturellement observé chez les patients souffrant de troubles bipolaires. Enfin, une augmentation transitoire et légère du seuil auditif dû au bruit intense (jusqu'à 140 DB) a été rapportée, évitable avec le port de protections auditives.

	Chocs uniques	Doublets chocs	rTMS basse fréquence (≤ 1 Hz)	rTMS haute fréquence (> 1 Hz)	Nouveaux protocoles (TES, QPS)
Crise d'épilepsie	Rare	Non reporté	Rare (effet plutôt protecteur)	Possible (risque : $< 1\%$ chez les volontaires sains, $1,4\%$ chez les épileptiques)	Possible (données insuffisantes)
Dysfonction de neurostimulateur intracrânien	Risque extrêmement faible	Risque extrêmement faible	Possible		Possible
Histotoxicité	Non	Non	Improbable	Improbable	Improbable
Troubles auditifs	Improbable	Improbable	Possible à l'écoute	Possible	Possible (données insuffisantes)
Effets indésirables cognitifs	Non	Non	Négligeable	Négligeable	
Effets indésirables	Non	Non	Possible	Possible	Possible (données insuffisantes)
Effets indésirables biologiques	Non	Non	Négligeable	Négligeable	Négligeable

D'après Pascual et al. [2001]

Figure 24: Effets indésirables de la TMS en fonction du type de protocole(90)

6. Les contre-indications ;

La seule contre-indication absolue est la présence de matériel ferromagnétique en contact ou à proximité de la bobine de décharge (implants cochléaires, objets métalliques ou magnétiques intracrâniens, pompes implantées, pacemakers...) (90,91).

En pratique courante, on considère également comme contre-indications les antécédents personnels ou familiaux sévères d'épilepsie généralisée (pour la haute fréquence), les affections cardiaques sévères, l'hypertension intracrânienne et toute autre situation clinique instable (infections sévères, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde récents). Les conditions d'augmentation du risque d'induire

une crise d'épilepsie sont :

- Une histoire personnelle d'épilepsie (les patients non traités avec un ou plusieurs épisodes passés d'épilepsie), ou les patients traités ;
- Une Lésion cérébrale vasculaire, traumatique, tumorale, infectieuse, ou métabolique, même sans histoire d'épilepsie, et sans médication anticonvulsivant ;
- Une administration de substances qui réduisent potentiellement le seuil épileptique ;
- Une privation de sommeil, un alcoolisme ;
- Tout protocole de rTMS conventionnelle haute fréquence avec des paramètres de stimulation excédant les limites de sécurité connues ; ou tout nouveau paramétrage.

Une vigilance est recommandée en cas d'utilisation chez l'enfant, l'adolescent et la femme enceinte(90).

Récemment, des experts de deux sociétés savantes ont émis des recommandations concernant les éléments médicaux à rechercher systématiquement avant les sessions de TMS et entre chaque session de TMS ainsi que la conduite à tenir devant la présence d'éléments anamnestiques en rapport avec les contre-indications citées ci-dessus ainsi que devant la survenue d'effets indésirables (92).

7. Spécificités liées au terrain : enfants et femmes enceintes, sujet âgé :

a)–Stimulation magnétique transcrânienne (TMS) en pédiatrie

Une méta-analyse sur le sujet a regroupé plus de 80 études ayant inclus plus de 300 enfants souffrant de pathologies neurologiques et environ 800 enfants sans pathologie [93]. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé dans ces études, basées essentiellement (> 95 %) sur des protocoles de TMS choc unique. Cela suggère que ce type de stimulation est sans risque a priori chez les enfants [94]. Pourtant, la sécurité de la TMS requiert une attention spéciale en pédiatrie, puisque le risque d'événements indésirables peut être influencé par des changements développementaux comme la maturation de l'excitabilité corticale. L'excitabilité corticale est particulièrement élevée chez les nouveau-nés et cela augmente le risque d'excitotoxicité de la TMS et la vulnérabilité aux crises comitiales [95] ;

la persistance d'une fontanelle ouverte jusqu'à l'âge d'environ 18 mois. Cela impose une attention particulière lors de la stimulation pour mieux appréhender la distribution spatiale du champ électromagnétique induit et pour éviter les blessures mécaniques liées au positionnement de la bobine sur le scalp ;

la croissance du conduit auditif externe. Le petit volume relatif du canal auditif externe entre la naissance et l'âge de deux ans génère une plus grande résonance [96]. Cela augmente le risque de blessures acoustiques par des bruits de grande amplitude et de haute fréquence. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises pour protéger l'ouïe lors de l'utilisation de la TMS chez les enfants.

Compte tenu des données disponibles dans la littérature, Rossi et al. [90] ont conclu que la TMS par choc unique ou double-choc était sans danger pour les enfants

de deux ans et plus. Pour les enfants de moins de deux ans et surtout d'un an, il n'existe pas de données disponibles sur la sécurité de la TMS et sur le risque de blessure acoustique. En l'absence de ces données et compte tenu des potentiels effets indésirables que peut produire la rTMS, il semble licite de ne pas exposer les enfants à des protocoles de rTMS sans motifs cliniques majeurs, tels que le traitement d'une épilepsie réfractaire ou de troubles psychiatriques.

b-Stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et grossesse

Les champs magnétiques s'atténuent rapidement avec la distance, il semble donc impossible que le fœtus puisse être directement touché par la TMS corticale avec une bobine appliquée au niveau du scalp. Actuellement, il existe quelques études rapportant l'efficacité d'un traitement de la dépression par rTMS préfrontale chez des femmes enceintes, et cela sans aucun effet secondaire signalé chez l'enfant(97,98]. Néanmoins, il semble justifié d'étudier le rapport bénéfice/risque de la rTMS au cas par cas avant d'envisager utiliser ce type de stimulation pendant la grossesse. La stimulation magnétique rachidienne lombaire est quant à elle formellement déconseillée.

C-Stimulation magnétique transcrânienne et sujet âgé :

L'utilisation de la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive pour traiter les troubles psychiatriques ou neurologiques chez les personnes âgées est un domaine de recherche et de pratique en pleine expansion, d'autant plus que de récentes études retrouvent un intérêt de cette technique pour le traitement des troubles cognitifs. Pendant longtemps on apprenait aux étudiants que l'âge était un facteur de mauvaise réponse à la rTMS, cependant les études s'accumulent depuis quelques années pour montrer qu'il n'y a peut être pas tant de différence que cela en terme de réponse au traitement en fonction de l'âge.(99)

L'un des avantages clés de la rTMS est justement son excellente tolérance, et sa non-invasivité. Contrairement à d'autres traitements, tels que l'électroconvulsivothérapie (ECT), la rTMS n'implique pas d'anesthésie générale ni de convulsions induites. Les patients restent éveillés et conscients tout au long du traitement, ce qui réduit les risques associés aux procédures plus invasives.

8. RTMS en pratique :

La rTMS ne nécessite pas d'anesthésie générale, ce qui représente un avantage par rapport à l'électro-convulsivothérapie. Elle peut être administrée en ambulatoire. Le matériel nécessaire et un médecin formé doivent être accessibles en cas de crise comitiale. Le patient s'assoit dans un fauteuil muni d'un appui-tête limitant les déplacements de la bobine de stimulation.

Cette bobine est portée par un bras (éventuellement robotisé) qui facilite son positionnement tangentielllement au cuir chevelu. Le sujet reste immobile et éveillé (le sommeil diminue l'excitabilité corticale, modifiant l'efficacité des stimulations)

Lors de la mise en place du protocole de stimulation, plusieurs paramètres sont à définir :

- La cible de stimulation :

Elle dépend de la physiopathologie du trouble visé. Certains centres possèdent des systèmes de neuronavigation associés à la rTMS, qui permettent d'intégrer les données d'imagerie cérébrale morphologique ou fonctionnelle du patient (en imagerie par résonance magnétique [IRM] ou en tomographie par émission de positons [TEP]) afin de situer le point de stimulation avec précision. L'étendue de la zone stimulée dépend principalement du type de bobine utilisée et de l'intensité de stimulation. Les

bobines circulaires ont un « rayon d'action » assez important qui limite leur utilisation si la stimulation recherchée doit être focale. Une plus grande focalisation du stimulus est obtenue avec des bobines en « figure de 8 » ou « papillon » qui permettent de limiter la zone stimulée à environ 3 centimètres carré.

Au-delà de 3 cm de profondeur, la rTMS n'agit plus, sauf en cas d'utilisation de bobines à forte pénétrance, lesquelles peuvent atteindre des structures cérébrales situées jusqu'à 6 à 8 cm sous le scalp.(100)

- La fréquence de stimulation :

Elle correspond au nombre d'impulsions délivrées par seconde. Par convention, on parle de « basse fréquence » (inhibitrice) inférieure ou égale à 1Hz et de « haute fréquence » (excitatrice) supérieure à 1Hz.

- L'intensité de la stimulation :

L'intensité de la stimulation, équivalente à la dose d'un médicament, est exprimée en pourcentage du seuil moteur.

Le seuil moteur représente l'intensité nécessaire pour déclencher lors d'une série de 10 à 20 stimulations du cortex moteur 50% de potentiels évoqués moteurs d'amplitude supérieure à 50microvolts en état de relaxation musculaire. Ce seuil est déterminé par électromyogramme ou par une méthode « visuelle » moins précise. La rTMS se pratique à des intensités allant de 80 à 130 % du seuil moteur au repos, d'autant plus basses que la fréquence de stimulation est élevée en raison du risque comitial.

- Autres paramètres

Le train de stimulation se définit par une période exprimée en secondes durant laquelle sont délivrées les impulsions électromagnétiques.

L'intervalle inter-trains, exprimé également en secondes, est la durée séparant

deux trains d'impulsions consécutifs.

Le nombre de trains de stimulations par séance, la durée d'un train, la fréquence des séances de stimulations varient selon les protocoles et sont notamment aiguillés par des paramètres de sécurité publiés dans diverses recommandations (90)(101).

9. Methodes de surveillance :

Surveillance électrophysiologique (électromyographie [EMG], électroencéphalographie [EEG])

Deux moyens électrophysiologiques ont été proposés pour déceler des signes avant-coureurs d'une augmentation de l'excitabilité cérébrale pouvant mener à une crise : le monitoring EMG et le monitoring EEG. L'objectif est de déceler des manifestations de post-décharge ou de propagation de l'excitation vers les aires corticales adjacentes au site de stimulation.

Dans les études où la rTMS ne doit pas générer de PEM (stimulation du cortex moteur en dessous du seuil moteur, ou stimulation d'une région non motrice), le monitoring EMG peut être réalisé en permanence pendant la séance de rTMS à partir d'un muscle de la main, tel que le court abducteur du pouce ou le muscle premier interosseux dorsal, du côté opposé à la rTMS. Ces muscles ont le seuil minimum pour la production de PEM, et l'apparition d'un PEM à ce niveau, en cours de stimulation, témoigne d'une augmentation de l'excitabilité corticale atteignant le cortex moteur. Dans les études où la stimulation est censée produire des PEM pour un muscle de la main, la surveillance pourra s'effectuer sur un muscle proximal du bras, comme le deltoïde par exemple.

En l'absence d'enregistrement EMG des PEM, la surveillance visuelle des sujets ou patients au cours de la rTMS par une personne qualifiée est obligatoire, bien que

moins sensible que l'enregistrement EMG [102]. L'apparition de contractions musculaires associées à la stimulation au cours de la séance fournit une indication potentiellement importante de propagation de l'excitation cérébrale. Dans les études à haut risque, il pourrait être important d'utiliser aussi une surveillance vidéo.

Théoriquement, l'EEG semble l'outil le plus approprié pour détecter une augmentation d'excitabilité précomitiale au cours d'une séance de rTMS. En effet, l'apparition de post-décharges après la cessation de la stimulation corticale est traditionnellement considérée comme le premier indicateur de l'activité épileptique induite [103]. Cependant, la surveillance EEG des séances de rTMS n'est pas envisageable en routine, du fait de la lourdeur de l'adjonction de cet examen en pratique, sans parler de la nécessité d'équipements spécifiques coûteux pour permettre l'enregistrement pendant la stimulation corticale. Ensuite, si le tracé EEG se dégrade, il peut être difficile de déterminer la spécificité de cette dégradation pour prédire qu'une crise va survenir [104], et même si cela conduit à l'arrêt de la stimulation, le post-effet de celle-ci peut être tel que la crise surviendra tout de même. Aussi, compte tenu de la faible incidence des crises déclenchées par la rTMS et de la lourdeur de cette surveillance EEG, voire de son manque de spécificité ou d'intérêt pratique, il n'est pas envisageable à l'heure actuelle de recourir à ce co-enregistrement de l'activité EEG dans les protocoles de recherche de rTMS. Il en est de même d'ailleurs pour la réalisation d'un EEG « conventionnel » pré-stimulation, qui ne semble ni utile, ni sensible, ni spécifique pour prédire le risque de déclenchement d'une crise par la rTMS.

Surveillance neuropsychologique

Comme nous l'avons indiqué précédemment, les changements cognitifs et neuropsychologiques induits par la rTMS semblent négligeables à long terme. Un suivi

neuropsychologique est cependant fortement recommandé lorsque des séances quotidiennes itératives de rTMS sont administrées à des fins thérapeutiques ou lorsque de nouveaux paramètres de stimulation sont étudiés, par exemple. Des évaluations neuropsychologiques objectives sont nécessaires dans ces études et les batteries de tests à utiliser peuvent varier selon la région stimulée et les effets escomptés. Ces batteries doivent être courtes et faciles à faire passer, mais assez sensibles pour détecter des changements subtils.

IV. INDICATION DE RTMS EN PSYCHIATRIE :

1)-Généralités

Depuis une vingtaine d'années, un grand nombre d'études proposent d'utiliser la rTMS dans le traitement des états dépressifs, ainsi que dans d'autres indications psychiatriques. Cette littérature s'est peu à peu étoffée et la qualité méthodologique des travaux s'est améliorée en même temps que les paramètres de traitement évoluaient. Compte tenu de son efficacité et de sa simplicité d'emploi, la place de cette technique dans l'arsenal thérapeutique à notre disposition, constitue un enjeu important d'autant que plusieurs pays ont d'ores et déjà validé son utilisation dans plusieurs indications.

Dans ce chapitre, nous présenterons successivement les données concernant le traitement de l'épisode dépressif caractérisé et des symptômes associés à la schizophrénie notamment les hallucinations auditives et les troubles anxieux, afin de proposer des recommandations concernant l'efficacité mais aussi les paramètres de stimulation à utiliser préférentiellement dans ces indications.

a. Dépression

En psychiatrie, la plupart des études dont les objectifs concernent la

compréhension de l'action de la rTMS dans la dépression unipolaire, les troubles de l'humeur ou encore les troubles anxieux, s'intéressent notamment au cortex moteur préfrontal dorsolatéral et à des régions associées. D'autres aires corticales, comme le cortex temporo-pariétal, présentent quant à eux un intérêt dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie.

La dépression est une affection fréquente dont la prévalence annuelle varie entre 5 et 15 %, suivant les études menées dans la population générale. D'après les recommandations de bonne pratique et les références médicales (« Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte », Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, octobre 2006), environ un tiers des patients ne répondent pas à un premier traitement antidépresseur au terme de quatre à huit semaines de traitement. Or, la prise en charge adéquate du premier épisode dépressif est d'autant plus importante que la dépression est une affection qui tend à récidiver (dans 50 à 85 % des cas) ou à devenir chronique (20 % des épisodes dépressifs). Dans ce cas, les alternatives thérapeutiques peuvent être l'augmentation de la posologie médicamenteuse, le changement d'antidépresseur, les associations d'antidépresseurs, l'association d'une psychothérapie de type thérapie cognitivo-comportementale ou thérapie interpersonnelle, ou le recours à l'électroconvulsivothérapie (ECT).

- La définition générale de la dépression résistante au traitement :

Pichot a défini en 1974 de façon très large «la dépression résistante au traitement comme l'ensemble des dépressions dont l'évolution spontanée n'est pas influencée par les mesures thérapeutiques ». Cette vision rejoint un autre point de vue de cet auteur, qui considère la résistance comme étant autant celle de l'épisode actuel que de la maladie dépressive [105]. La plupart des auteurs après lui se sont attachés

à donner des critères plus précis en tenant compte du type de dépression, du nombre de tentatives thérapeutiques, de la durée, de la dose et de la nature des traitements essayés. Ainsi, dans les années 80, on dénombre plusieurs définitions opérationnelles qui ne s'accordent pas toujours. La plupart des auteurs définissent les dépressions résistantes au traitement par des critères pouvant varier d'une définition à l'autre : combinaison et nombre de traitements pharmacologiques différents; doses adéquates; période suffisante; définition de la réponse [106]. Le débat sur la définition de la dépression résistante a longtemps porté sur le seuil à partir duquel il doit être question de résistance. En 1996, Fava considère qu'un échec à un traitement de six semaines par une molécule ayant fait la preuve de son efficacité par rapport au placebo dans une étude en double aveugle, et qui ne donne pas de diminution de 50 % à l'échelle d'Hamilton, constitue l'intérêt de la RTMS dans la prise en charge de la dépression résistante une entrée dans la dépression résistante [107]. Certains auteurs retiennent la nécessité de l'ECT dans la progression thérapeutique pour définir les dépressions résistantes au traitement [108;109]. Le classement par degré de résistance s'est esquissé progressivement au cours des dernières années. Les notions de dépressions résistantes relatives, absolues ou encore partielles ou totales, ont précédé la tendance actuelle à établir des gradations. Cette vision s'est imposée, à cause de la diversité des situations cliniques et de la nécessité de prendre en compte les antécédents thérapeutiques de chaque patient. Cette évolution n'est possible que depuis l'établissement d'un consensus autour du seuil de la dépression résistante, défini comme l'échec thérapeutique à au moins deux traitements antidépresseurs adéquats successifs [110 ;111].

La résistance totale ou partielle :

Deux ordres de critères permettent d'évaluer l'évolution d'un état dépressif: les

critères de fonctionnement social et les critères symptomatiques [105]. Ce sont les critères symptomatiques qui ont actuellement, de par leur objectivité, rassemblés un large consensus autour de certaines données. L'efficacité peut se déterminer en fonction d'un seuil, c'est-à-dire d'un niveau symptomatique en deçà duquel il est estimé qu'il y a une réponse thérapeutique. Il est admis que des scores inférieurs à 6 à la CGI ou à 9 à la HAM-B ou bien encore inférieurs à 15 à la MADRS, ne permettaient pas d'établir l'efficacité du traitement. L'autre façon d'estimer l'efficacité se fait par la mesure de la diminution en pourcentage du score symptomatique. La réponse au traitement est affirmée lorsqu'une baisse d'au moins 50 % est observable. La nonréponse est définie par une baisse inférieure à 25 % du score aux échelles d'évaluation. La réponse partielle se définit par un abaissement insuffisant compris entre 25 et 50 % . La quantification objective de l'efficacité des traitements par les échelles d'évaluation est réductrice. L'existence de symptômes résiduels peut conduire le patient à une perte d'efficacité significative et à le rendre relationnellement peu agréable. La qualité du fonctionnement social et la possibilité de reprise d'une pleine efficacité professionnelle sont insuffisamment prises en compte [112]. De l'avis de Deniker en 1986, la symptomatologie dépressive, en dépit de la multiplicité des troubles possibles, revêt une unicité profonde. Il en conclut qu'en l'absence d'une guérison pratiquement totale, rien n'a été réellement obtenu et l'on est en présence d'une dépression résistante. Il adopte un point de vue large sur la résistance considérant que la dépression résiduelle est presque aussi grave et parfois plus résistante que la résistance vraie. Pour lui, c'est la plainte du patient intense, ou minime qui détermine la résistance [112]. Si l'on se place du point de vue de la réponse au traitement, 50 à 60 % des patients dépressifs auraient une réponse pauvre c'est-à-dire une réponse seulement partielle à la thérapie . Bourin en 1994, s'interroge sur

l'existence d'une résistance partielle à l'origine de la chronicité de certains états dépressifs, qui serait inhérente aux limites actuelles de l'efficacité des antidépresseurs disponibles [113].

-RTMS ET DEPRESSION RESISTANTE :

Historiquement, l'effet de la TMS sur l'humeur a été découvert de façon fortuite à partir d'explorations en neurophysiologie [113]. Le choix des cibles corticales dans le traitement des troubles de l'humeur par rTMS repose sur les anomalies biologiques qui sous-tendent ces troubles. Les données actuelles en imagerie cérébrale montrent chez les patients déprimés une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation de glucose et d'oxygène dans les régions frontales gauches [114] reflet d'un hypométabolisme, qui s'oppose à un hyper métabolisme préfrontal droit [115]. Au niveau électrophysiologique les études montrent une asymétrie de l'excitabilité corticale avec une hypoexcitabilité de l'hémisphère gauche et une hyperexcitabilité de l'hémisphère droit [116,117]. La région du cortex pré-frontal dorsolatéral (CxPFDL) est facilement accessible par la TMS et est connectée au système limbique (striatum, thalamus, et cortex cingulaire antérieur) [118,119,120], qui est impliqué dans la régulation de l'humeur. La rTMS corrigerait les anomalies observées au niveau de la modulation du débit sanguin cérébral préfrontal (dans le même sens qu'un traitement antidépresseur médicamenteux ou l'ECT) [121] et aurait un effet sur les systèmes de neuromédiation, les facteurs neurotrophiques et l'excitabilité corticale.

Ces données expliquent que deux axes principaux de recherche ont été développés dans le traitement des dépressions par rTMS : utilisation de hautes fréquences (à visée excitatrice) sur le CxPFDL gauche (a priori hypoactif dans la dépression) d'une part, ou utilisation de basses fréquences (à visée inhibitrice) sur le

CxPFDL droit (a priori hyperactif dans la dépression) d'autre part [122,123,124].

Méthodologie de la recherche bibliographique et résultats généraux. Une revue exhaustive de la littérature dans Pub- Med sur le sujet (mots clés : [repetitive] TMS and depression and efficacy) fait ressortir 530 références. Ces références ont été sélectionnées dans un premier temps en intégrant comme limites : (randomized) clinical trial, review, meta analysis. Le nombre d'études sélectionnées se réduit à 178. Ensuite une sélection manuelle des articles a été réalisée, en ne retenant que les études prospectives, contrôlées (versus comparateur et/ou placebo), et comprenant un minimum de 10 sujets par groupes, publiées entre 1995 et 2010. Une série de 48 études contrôlées a finalement été retenue : 35 études se sont intéressées à l'efficacité de la rTMS haute fréquence du CxPFDL gauche ; cinq à la rTMS basse fréquence du CxPFDL droit ; trois au traitement bilatéral et cinq ont comparé rTMS haute fréquence à gauche et basse fréquence à droite. L'ensemble des études est détaillé dans le Tableau dans la figure 28,29 ,30.

Parmi les études sélectionnées, nous retrouvons une hétérogénéité d'objectifs et de paramètres de traitement proposés. Certaines études ont comparé spécifiquement la rTMS à différentes fréquences, sur différentes cibles, et/ou avec un traitement placebo. D'autres études ont testé l'influence des paramètres de stimulation (intensité — fréquence — latéralisation — priming). Enfin, plusieurs études ont testé l'effet potentialisateur de l'association de la rTMS avec les traitements médicamenteux. **Mais globalement deux types de protocole se sont imposés : la stimulation à haute fréquence du CxPFDL gauche et la stimulation à basse fréquence du CxPFDL droit.**

Lorsque l'on regarde l'évolution dans le temps de la qualité méthodologique des études publiées, il apparaît que les travaux rapportés avant 2000 présentent une

plus grande hétérogénéité tant en ce qui concerne le choix des paramètres de stimulation que les populations cibles. Les résultats s'en ressentent sur le plan de l'efficacité thérapeutique.

Le nombre de patients déprimés inclus au total dans cette revue est supérieur à 2000, avec 29 études sur 51 ayant porté sur au moins 30 patients. Concernant la puissance de ces études, les travaux issus des études multicentriques nord-américaines [125,126] sont remarquables par le nombre important de patients traités (127 et 128) et le contrôle du traitement pharmacologique (études en bras parallèles d'une condition active versus condition 'sham').

Efficacité globale de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans les études sélectionnées. Lorsque l'on prend en compte l'ensemble des 35 études contrôlées contre placebo portant sur la stimulation du CxPFDL gauche, nous retrouvons 15 études négatives et 20 positives (dont six de niveau I, 11 de niveau II et 3 de niveau III). En particulier deux études positives de forte puissance et de qualité méthodologique de niveau I démontrent l'efficacité de la rTMS haute fréquence délivrée au niveau du CxPFDL gauche dans le traitement des dépressions unipolaires n'ayant pas répondu à au moins un traitement antidépresseur avec une puissance calculée de 87 % [129,130]. Ces résultats ont constitué un argument de poids pour que la food and drug administration aux États-Unis donne son accord pour « l'indication de la rTMS dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) ayant résisté à au moins un traitement médicamenteux antidépresseur » en novembre 2009. Par ailleurs, les méta-analyses montrent toutes un effet antidépresseur significatif de la rTMS allant d'intensité modéré à moyen .

La FDA, aux États-Unis, a validé la rTMS comme traitement antidépresseur en monothérapie depuis 2008, après échec d'un seul antidépresseur à posologie et à

durée suffisantes à utiliser chez les patients déprimés de plus de 18 ans.

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal gauche</i>							
Pascual-Leone et al., 1996 [323]	17	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée ou autres sites de stimulation active	10 Hz, 90 % SMR	2000 chocs, 5 séances	Positifs (24 % répondeurs, 48 % amélioration)	III
George et al., 1997 [134]	24	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 10 séances	Positifs (8 % répondeurs, 16 % amélioration)	II
Loo et al., 1999 [253]	18	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 10 séances	Négatifs (0 % répondeurs, 23 % amélioration)	II
Berman et al., 2000 [32]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 10 séances	Positifs (10 % répondeurs, 35 % amélioration)	II
Eschweiler et al., 2000 [104]	12	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 10 séances	Négatifs (0 % répondeurs, 23 % amélioration)	II
George et al., 2000 [135]	30	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20/5 Hz, 100 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Positifs (20 Hz : 30 % répondeurs, 28 % amélioration ; 5 Hz : 60 % répondeurs, 48 % amélioration)	III
Garcia-Toro et al., 2001 [130]	35	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 10 séances	Positifs (29 % répondeurs, 30 % amélioration) ; 29 % des non-répondeurs à la rTMS sham répondront ultérieurement à la rTMS active	I
Manes et al., 2001 [267]	20	CxPFDL gauche, F8	Stimulation vertex	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 5 séances	Négatifs (30 % répondeurs, 37 % amélioration)	III
Boutros et al., 2002 [47]	21	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	20 Hz, 90 % SMR	800 chocs, 10 séances	Négatifs (25 % répondeurs, 29 % amélioration)	II
Padberg et al., 2002 [314]	31	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 90-100 % SMR	1500 chocs, 10 séances	Positifs (20-30 % répondeurs, 15-30 % amélioration)	II
Loo et al., 2003 [256]	19	CxPFDL droit + gauche, F8	Bobine inactive	15 Hz, 90 % SMR	1800 chocs, 15 séances	Négatifs (22 % répondeurs, 24 % amélioration)	II
Nahas et al., 2003 [299]	23	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	5 Hz, 110 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Négatifs (36 % répondeurs, 25 % amélioration)	II

Figure 25:études de rtms dans la dépression(131)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Fregni et al., 2004 [122]	42	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham et/ou fluoxétine	15 Hz, 110 % SMR	3000 chocs, 10 séances	Négatifs (43 % répondeurs, 38 % amélioration) ; amélioration pendant plus de 2 mois après rTMS idem fluoxétine, avec moins d'effets secondaires	II
Hausmann et al., 2004 [157]	25	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	20 Hz, 100 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (46 % amélioration)	III
Holtzheimer et al., 2004 [167]	15	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Négatifs (29 % répondeurs, 32 % amélioration), mais rTMS plus efficace si épisode plus récent	III
Jorge et al., 2004 [186]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 100 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Positifs (30 % répondeurs, 38 % amélioration)	II
Koerselman et al., 2004 [222]	52	CxPFDL gauche, C	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 10 séances	Négatifs (19 % amélioration)	II
Mosimann et al., 2004 [290]	24	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 100 % SMR	1600 chocs, 10 séances	Négatifs (6 % répondeurs, 20 % amélioration)	II
Rossini et al., 2005 [352]	54	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	15 Hz, 80-100 % SMR	600 chocs, 10 séances	Positifs (80 % SMR : 28 % répondeurs ; 100 % SMR : 61 % répondeurs)	II
Rossini et al., 2005 [353]	99	CxPFDL gauche, F8 + escitalopram, sertraline, ou venlafaxine	Bobine active inclinée	15 Hz, 100 % SMR	900 chocs, 10 séances	Positifs (51 % répondeurs à deux semaines ; 80 % répondeurs à 5 semaines)	II
Rumi et al., 2005 [361]	46	CxPFDL gauche, F8 + amitryptiline	Bobine sham	5 Hz, 120 % SMR	1250 chocs, 20 séances	Positifs (95 % répondeurs, 57 % amélioration) ; rTMS augmente et accélère l'efficacité de l'amitryptiline	I

Figure 26:suite(131)

Tableau 18 (Suite)

Articles (dépression)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Fitzgerald et al., 2006 [113]	50	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	10/1 Hz, 110 % SMR	750 chocs (10 Hz) / 420 chocs (1 Hz), 10 à 30 séances	Positifs (44 % répondeurs ; pas de différence 10/1 Hz)	III
Fitzgerald et al., 2009 [116]	27	CxPFDL gauche ou CxPFDL droit, F8	Évaluateur aveugle	10/1 Hz 100 %/110 % SMR	1500 chocs (10 Hz) / 720 chocs (1 Hz), 15 séances	Positifs (45/44 % répondeurs ; pas de différence 10/1 Hz)	III
Recommandation : possiblement pas de différence d'effet antidépresseur de la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence ou droite à basse fréquence (niveau C)							
Association de rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal gauche et à basse fréquence du cortex préfrontal droit							
Hausmann et al., 2004 [157]	26	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine sham	20 Hz puis 1 Hz, 100 %/120 % SMR	2000 chocs (10 Hz) / 600 chocs (1 Hz), 10 séances	Négatifs (idem rTMS gauche unilatérale)	III
Garcia-Toro et al., 2006 [131]	30	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz puis 1 Hz, 110 % SMR	1200 chocs (10 Hz) / 180 chocs (1 Hz), 10 séances	Positifs (20 % répondeurs)	III
McDonald et al., 2006 [277]	62	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine active inclinée	1 & 10 Hz (ordre randomisé), 110 % SMR	1000 chocs (10 Hz) / 600 chocs (1 Hz), 10 séances	Négatifs (12-28 % répondeurs)	III
Pallanti et al., 2006 [319]	60	CxPFDL droit et gauche, F8	Bobine sham	1 Hz puis 10 Hz, 110 % SMR	420 chocs (1 Hz) / 1000 chocs (10 Hz), 15 à 30 séances	Négatifs (10 % rémission ; inférieur à la rTMS unilatérale)	II
Recommandation : possiblement pas d'effet antidépresseur de la rTMS combinée bilatérale (niveau C)							

Figure 27:suite(131)

b. Schizophrénie

Utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des hallucinations auditives. De par l'activation des aires cérébrales impliquées dans la perception du discours (aires auditives primaires et aires d'association du langage) au cours des hallucinations auditives, diminuer l'excitabilité du cortex temporo-pariétal (CxTP) par la rTMS à basse fréquence est apparu un axe de recherche thérapeutique intéressant pour le traitement des hallucinations auditives résistantes [138].

Une recherche bibliographique effectuée dans PubMed (mots clés : rTMS and auditory hallucination and schizophrenia) a permis d'identifier 40 publications. Concernant le traitement aigu des hallucinations auditives, nous avons retenu 15 études contrôlées décrites dans figure 27. Toutes ces études sont basées sur une stimulation à basse fréquence (1 Hz) du CxTP gauche, et portent sur un effectif total de plus de 300 patients.

Tableau 19 Études de rTMS dans les hallucinations auditives.							
Articles (hallucinations auditives)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Hoffman et al., 2000 [162]	12	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 80 % SMR	Nombre de chocs croissant à chaque séance : de 240 à 1000 chocs, 4 séances	Positifs (différence sur l'échelle AHR5 à partir de la 3 ^e séance)	II
Hoffman et al., 2003 [163]	24	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	480–960 chocs, 9 séances	Positifs (75 % répondeurs ; maintien de l'effet pendant 15 semaines pour 52 %)	II
McIntosh et al., 2004 [278]	16	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 80 % SMR	240 à 1000 chocs, 4 séances	Négatifs (sur la PANSS)	III
Schonfeldt et al., 2004 [375]	12	Cibles fMRI (tâche : discours intérieur), F8	Stimulation occipitale	1 Hz, 90 % SMR	1000 chocs, 5 séances	Négatifs (mais 5/8 répondeurs dans le groupe stimulé au niveau du CxTP gauche)	III
Chibaro et al., 2005 [65]	16	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	960 chocs, 4 séances	Positifs (diminution significative des scores pour la SAPS, la SANS et une échelle composite d'hallucinations)	II
Fitzgerald et al., 2005 [112]	33	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	960 chocs (discontinus), 10 séances	Négatifs (pas d'effet)	I
Hoffman et al., 2005 [164]	50	CxTP gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	480–960 chocs, 9 séances	Positifs (amélioration des scores AHR5 et CGI ; réduction de la fréquence des hallucinations)	I
Lee et al., 2005 [231]	39	CxTP gauche / droit, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 10 séances	Négatifs (pas d'effet)	II
Poulet et al., 2005 [338]	10	CxTP gauche, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Positifs (70 % répondeurs)	II
Brunelin et al., 2006 [56]	14	CxTP gauche, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1000 chocs, 5 séances	Positifs (effet sur un test de mémoire de source)	II
Saba et al., 2006 [363]	18	CxTP gauche, F8	Bobine sham	1 Hz, 80 % SMR	300 chocs, 10 séances	Négatifs (mais tendance à la significativité)	II
Vercammen et al., 2009 [426]	38	CxTP gauche / bilatéral, F8	Bobine sham	1 Hz, 90 % SMR	1200 chocs, 6 séances	Positifs (réduction de la fréquence des hallucinations pour les stimulations gauches ; amélioration à l'auto-évaluation pour les stimulations bilatérales)	I

Figure 28:Etudes de RTMS dans les hallucinations(109)

Au vu de ces données contrôlées et des résultats des méta-analyses (effet positif significatif avec une taille d'effet allant de 0,5 à 1 selon les publications), l'efficacité de la rTMS à 1 Hz du CxTP gauche peut être validée avec un niveau de preuve de grade A. Concernant d'autres paramètres de stimulation (autre définition de cible, autre fréquence), il ne peut être émis de recommandation. On notera cependant que si l'effet thérapeutique apparaît significatif sur les hallucinations auditives mesurées par une échelle spécifique, l'impact de ce type de protocole sur d'autres dimensions de la maladie n'a pas été démontré.

Paramètres de stimulation : La seule cible validée à ce jour est le CxTP gauche, qui est défini soit par repérage anatomique sur le scalp comme au milieu de la ligne réunissant les points T3 et P3 du système 10/20 de localisation des électrodes EEG, soit au moyen d'un système de neuronavigation intégrant les données d'imagerie

morphologique ou fonctionnelle. Il faut noter que les intérêts respectifs de ces deux méthodes de localisation n'ont pas été comparés à ce jour.

Comme indiqué précédemment, seule la fréquence de stimulation de 1 Hz a été validée dans cette indication. Cependant, il faut noter l'existence de résultats très positifs d'une étude ouverte concernant la stimulation de la même zone corticale mais réalisée à haute fréquence (20 Hz) [139]. Ce paramètre de stimulation est en cours d'évaluation dans cette indication.

Concernant les autres paramètres, on mentionnera qu'un minimum de dix séances réalisées en une à deux semaines est de bonne pratique et que l'intensité de stimulation généralement utilisée est de 90 % du SMR. Cependant, aucune étude n'a comparé à ce jour diverses intensités afin d'évaluer s'il était possible d'optimiser l'efficacité de la stimulation en jouant sur ce paramètre.

Concernant la place de la rTMS en pratique clinique, cette technique peut être proposée comme traitement adjuvant des traitements pharmacologiques usuels, lors de phénomènes hallucinatoires persistants. Ce traitement s'applique plus particulièrement chez des patients droitiers et stabilisés pour le traitement médicamenteux. Aucune étude n'a été réalisée dans d'autres populations. Concernant l'âge des patients, il n'existe pas de données spécifiques à ce sujet. Cependant, il est important de noter que certains cas rapportés dans la littérature portent sur des schizophrénies à début tardif (plus de 50 ans) mais également sur des formes précoces, le traitement par rTMS ayant déjà été proposé chez l'enfant [140,141]. L'utilisation de la rTMS dans ces populations spécifiques apparaît intéressante mais doit être discutée systématiquement selon un rapport bénéfice-risque en respectant les règles de sécurité et d'information.

Dans les suites du traitement, la rechute, lorsqu'elle survient, peut apparaître

dans un délai moyen de huit semaines. Le recours à une nouvelle série de séances de rTMS peut être indiqué, mais aucune recommandation ne peut être émise sur les procédures à proposer pour prévenir les rechutes, faute de données publiées à ce jour sur ce sujet.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et traitement des symptômes négatifs dans la schizophrénie. De par l'hypothèse d'une hypofrontalité chez les patients schizophrènes, la stratégie d'augmenter l'activité corticale frontale par une rTMS à haute fréquence pourrait avoir un effet bénéfique sur les anomalies cognitives et les symptômes négatifs.

Une recherche bibliographique effectuée dans PubMed (rTMS and negative symptom and schizophrénia)(142) a permis d'identifier 12 études contrôlées (Figure 31).

Tableau 20 Études de rTMS dans les symptômes négatifs.

Articles (symptômes négatifs)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
Klein et al., 1999 [213]	31	CxPFDL droit, C	Bobine active inclinée	1 Hz, 90 % SMR	120 chocs, 10 séances	Négatifs (pas de différence sur la PANSS et l'HDRS)	II
Rollnik et al., 2000 [343]	12	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 100 % SMR	800 chocs, 10 séances	Positifs (sur la BPRS)	III
Hajak et al., 2004 [148]	20	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Positifs (sur la PANSS)	II
Holi et al., 2004 [165]	22	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 100 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Négatifs (sur la PANSS)	II
Novak et al., 2006 [304]	16	CxPFDL gauche, F8	Non spécifié	20 Hz, 90 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (sur la PANSS)	II
Jin et al., 2006 [183]	35	CxPFDL bilatéralement, F8	Bobine non branchée	Randomisation en trois fréquences différentes : alpha TMS (8–13 Hz) / 3/20 Hz ou sham, 80 % SMR	120 à 800 chocs selon la fréquence, 10 séances	Positifs (diminution significative du sous-score négatif de la PANSS pour l'alpha rTMS)	III
Goyal et al., 2007 [142]	10	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	980 chocs, 10 séances	Positifs (sur la SANS et l'HDRS)	II
Mogg 2007 [286]	17	CxPFDL gauche, F8	Bobine sham	10 Hz, 110 % SMR	2000 chocs, 10 séances	Négatifs (sur toutes les dimensions de la PANSS)	II
Prikryl et al., 2007 [340]	22	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1500 chocs, 15 séances	Positifs	II
Schneider et al., 2008 [374]	51	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10/1 Hz, 110 % SMR	2000 chocs, 20 séances	Positifs (sur la SANS pour la rTMS à 10 Hz uniquement)	II
Fitzgerald et al., 2008 [114]	20	CxPFDL bilatéralement, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 15 séances	Négatifs (sur la SANS et la PANSS)	II
Cordes et al., 2010 [74]	35	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	1000 chocs, 10 séances	Positifs (sur les symptômes négatifs de la PANSS)	II

Pas de recommandation.

Figure 29:Etudes de RTMS dans les symptomes negatifs(131)

Toutes ces études portaient sur le traitement en phase aiguë des symptômes

négatifs des patients souffrant de trouble schizophrénique. Un effet significativement supérieur des stimulations actives par rapport aux stimulations « sham » sur ces symptômes négatifs a été observé dans seulement huit de ces études. Aucune étude n'a évalué l'effet à long terme de la rTMS ou l'intérêt d'un traitement d'entretien. Au total, les résultats de ces études ne sont pas toujours répliqués ou apparaissent contradictoires. Par ailleurs, il n'est pas systématiquement spécifié si les symptômes dépressifs étaient contrôlés. Or, cet élément doit être pris en considération pour l'évaluation des symptômes négatifs. De plus, la durée des effets n'a généralement pas été évaluée. Les méta-analyses retrouvent ainsi une taille moyenne de l'effet plutôt modeste due essentiellement au faible nombre de patients inclus dans ces études. Recommandations : L'utilisation de la rTMS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie n'est pas, à ce jour, démontrée avec autant de poids pour les études négatives que pour les études positives. Même si les paramètres de stimulation les plus fréquemment utilisés sont une rTMS à haute fréquence (10 Hz) au niveau du CxPFDL gauche, il existe une réelle hétérogénéité concernant les méthodes de stimulation appliquées, mais aussi le profil des patients inclus, avec au mieux un effet thérapeutique discret sur ces symptômes négatifs au plan clinique. D'autres travaux doivent être développés dans cette indication, avec des études de plus forte puissance, avant de pouvoir émettre une quelconque recommandation. De plus, dans tous les cas, la place de la rTMS devra être évaluée en complément des thérapeutiques médicamenteuses usuelles.

c. Les Troubles anxieux

Les troubles anxieux tels que le TOC, le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) et les TP sont actuellement pris en charge sur le plan thérapeutique par une chimiothérapie antidépressive et/ou par des psychothérapies dont les thérapies

cognitivo-comportementales qui ont fait la preuve de leur efficacité. Cependant, pour certains patients, ces traitements restent insuffisants pour contrôler les symptômes. Selon la Haute Autorité de Santé en France , seuls 20 % des patients souffrant de TOC sont en rémission complète et 66 % sont améliorés par les traitements. Ainsi, et à la faveur des développements cliniques récents, la rTMS pourrait être utilisée comme un traitement potentiel de la symptomatologie anxieuse résiduelle.

-Syndrome de stress post-traumatique : Actuellement, seules quelques études ont évalué l'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le PTSD. À partir de la recherche bibliographique effectuée dans PubMed (mots clés : rTMS and PTSD), seules deux études contrôlées ayant inclus au moins dix patients ont été retenues dans notre analyse (Figure 25). Ces études sont basées sur une stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral (CxPFDL) et montrent des résultats assez homogènes mais portent sur de faibles effectifs, avec des différences sur le côté de la cible corticale utilisée, sur les paramètres de stimulation, sur l'existence ou non d'une Co prescription médicamenteuse, sur le caractère chronique et résistant ou non du trouble. Ces variations limitent la portée de ces résultats et leur généralisation. Le classement de ces études est de niveau III, ce qui aboutit à un niveau de recommandation de grade C (efficacité possible) quant à l'efficacité de la rTMS du CxPFDL dans le traitement du PTSD.

Tableau 16 Études de rTMS dans les états de stress post-traumatiques.						
Articles (stress post-traumatique)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats
Cohen et al., 2004 [69]	24	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	1/10 Hz, 80 % SMR	100 chocs (1 Hz) ou 400 chocs (10Hz), 10 séances	Positifs (réduction de 29 % des scores de la PTSD check-list, de 39 % de l'échelle de PTSD, et des sous-scores de la CAPS ; effet supérieur pour 10 Hz par rapport à 1 Hz)
Boggio et al., 2009 [39]	30	CxPFDL droit ou gauche, F8	Bobine active inclinée	20 Hz, 80 % SMR	10 séances	Positifs (réduction significative des scores de la PTSD checklist et de la CAPS ; effet supérieur pour la stimulation droite par rapport à la gauche)
Recommandation : effet possible de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral (côté de la cible et fréquence de stimulation à déterminer) sur les états de stress post-traumatiques (niveau						

Figure 30:Etudes de rtms dans les etats de stresse post-traumatiques(131)

Trouble obsessionnel compulsif :

Quelques études thérapeutiques ont été réalisées dans cette indication. La rTMS pourrait présenter un intérêt thérapeutique dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) si elle permet une diminution de l'hyperactivité des circuits impliqués dans ce trouble. Les études publiées présentent en fait des protocoles de stimulation très différents en fonction des hypothèses physiopathologiques retenues.

À partir de la recherche bibliographique effectuée dans PubMed (mots clés : rTMS and obsessional compulsive disorder), sept études contrôlées ayant inclus au moins dix patients ont été retenues dans notre analyse (figure 26). Les résultats de ces différentes études publiées sont contradictoires, puisque 3 études sont négatives et quatre sont positives quant à leur efficacité sur les TOC. Cela s'explique en partie par la grande hétérogénéité des critères d'inclusion et des paramètres de stimulation. Dans ces conditions, et du fait également du faible nombre d'études et de patients inclus dans ces études, et de leur rang de classement (III en général), il n'est possible au mieux que de retenir une efficacité possible (grade C) sur les TOC de la rTMS à basse fréquence appliquée sur le cortex préfrontal. Pour d'autres protocoles, aucune recommandation n'est envisageable. En fait, les données de la littérature ne permettent pas de conclure de manière définitive quant à l'utilité thérapeutique de la rTMS dans le traitement des TOCs. Nous sommes de fait en accord avec le NICE (<http://www.nice.org.uk/> : CG026NICEguideline) et la méta-analyse de Slotema et al. [132] qui proposent de ne pas retenir le TOC comme indication de la rTMS. Pour des études futures, il semble que le ciblage de l'AMS avec une stimulation à basse fréquence puisse être intéressant. Mais seule une étude contrôlée a montré l'intérêt

potentiel de cette approche, qui nécessite donc une confirmation [133]. Trouble panique et anxiété généralisée. L'application thérapeutique de la rTMS dans les autres troubles anxieux concerne essentiellement le trouble de panique (TP) et les attaques de panique (AP) (cinq études publiées à ce jour). Une seule étude a été réalisée sur le trouble anxieux généralisé (TAG). Les résultats de ces différentes études sont contradictoires. Les critères d'inclusion, les paramètres de stimulation et les méthodes d'évaluation sont très hétérogènes. Le niveau de preuve reste insuffisant, avec une seule étude contrôlée dont les résultats sont négatifs (niveau II/III). Cela ne permet pas de conclure et d'émettre une recommandation quant à l'utilité thérapeutique de la rTMS dans le traitement du TP et du TAG.

Méta-analyses et revues de la littérature dans les troubles anxieux. Ainsi, les études de rTMS dans les troubles anxieux sont globalement hétérogènes sur le plan des méthodes et des résultats. Les études présentent des limites importantes en ce qui concerne notamment le faible nombre de patients inclus, le manque de standardisation des paramètres de stimulation et des critères d'évaluation, la Co médication non contrôlée, le manque de définition des critères d'inclusion et de non inclusion, le manque de données concernant le suivi après traitement, la représentativité des patients traités, et l'absence d'étude en intention de traiter. Ainsi, les données actuelles ne permettent pas de conclure globalement à un intérêt de la rTMS dans le traitement des troubles anxieux [134,135,132,136,137] .

Tableau 17 Études de rTMS dans les troubles obsessionnels compulsifs.

Articles (troubles obsessionnels compulsifs)	Nombre de patients	Cible, type de bobine	Condition contrôle	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance, nombre de séances	Résultats	Classe de l'étude
<i>rTMS à haute fréquence</i>							
Greenberg et al., 1997 [144]	12	CxPFDL droit ou gauche, F8	Stimulation vertex	20 Hz, 80 % SMR	800 chocs, 1 séance	Diminution du besoin de mouvements et amélioration de l'humeur après stimulation droite	III
Sachdev et al., 2007 [364]	18	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, SMR	10 chocs, 20 séances	Pas d'effet sur l'échelle YBOCS, même après des séances répétées	III
Sarkhel et al., 2010 [373]	42	CxPFDL droit, F8	Bobine active inclinée	10 Hz, 110 % SMR	8000 chocs, 10 séances	Pas d'effet sur l'échelle YBOCS	III
Pas de recommandation							
<i>rTMS à basse fréquence</i>							
Alonso et al., 2001 [5]	18	CxPFDL droit, sonde circulaire	Bobine active inclinée	1 Hz, 110 % SMR	1200 chocs, 18 séances	Pas d'effet sur l'échelle YBOCS et HDS	III
Prasko et al., 2006 [339]	33	CxPFDL gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 110 % SMR	1800 chocs, 10 séances	Pas d'effet significatif par rapport à la condition placebo	II
Ruffini et al., 2009 [360]	23	Cortex orbito-frontal gauche, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 80 % SMR	600 chocs, 15 séances	Amélioration sur l'échelle YBOCS persistant jusqu'à 10 semaines après la fin des séances	III
Mantovani et al., 2010 [270]	21	AMS bilatérale, F8	Bobine active inclinée	1 Hz, 100 % SMR	1200 chocs, 20 séances	Positifs (67 % de répondeurs ; réduction de 25 % du score YBOCS)	III
Recommandation : possiblement pas d'effet de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral à basse fréquence sur les troubles obsessionnels compulsifs (niveau C)							

Figure 31: Etudes de RTMS dans les troubles obsessionnels compulsifs (131)

d. Effet de la RTMS dans l'addiction :

Des études récentes ont commencé à évaluer les effets de la rTMS sur les comportements addictifs chez l'homme. L'exposition répétée aux drogues peut provoquer des adaptations neuronales à long terme dans certains systèmes. Ces adaptations neuronales sont en partie associées à une altération de l'activité dopaminergique dans le circuit mésocorticolimbique [143 , 144] et conduisent à une altération de la neurotransmission du glutamate [145] et de l'excitabilité corticale [146 , 147], qui ont été impliquées dans la persistance des comportements de recherche de drogues, des difficultés accrues à réguler le comportement de recherche de drogues et une probabilité accrue de rechute [148].

Comme la rTMS peut affecter l'excitabilité corticale et augmenter la libération

de dopamine dans le système dopaminergique mésolimbique, on pense que des applications répétées de rTMS peuvent affecter la neuroadaptation induite par l'utilisation chronique de substances. De plus, la rTMS peut moduler l'activité neuronale et, ainsi, au moins induire des effets aigus sur les circuits qui régissent différents comportements. Il est donc suggéré que des séances répétées de rTMS du PFC réduisent le besoin impérieux de drogue, la recherche de drogue et, finalement, la consommation de drogue et la rechute [149].

Il existe de plus en plus de preuves que la stimulation de la partie dorsolatérale du cortex préfrontal (DLPFC) peut être utile dans le traitement de la toxicomanie. Le DLPFC est impliqué dans les processus de prise de décision [150] et ces processus peuvent être modifiés par la rTMS [151]. La toxicomanie est associée à une impulsivité accrue et à une volonté de prendre des risques, ce qui peut à son tour conduire à une prise de décision altérée. La rTMS sur le DLPFC pourrait moduler ces processus de prise de décision dans la toxicomanie et ainsi réduire l'impulsivité et améliorer le contrôle inhibiteur, ce qui peut conduire à une réduction de la consommation de substances. Par conséquent, l'hypothèse neuropsychologique sous-jacente à la recherche utilisant la rTMS dans le traitement de la toxicomanie est que l'excitation du DLPFC par des impulsions à haute fréquence devrait augmenter son activité et augmenter sa fonction de contrôle inhibiteur. En particulier, chez les sujets toxicomanes, ce traitement devrait augmenter la fonction du DLPFC pour faire face au besoin de drogue(152). En fait, à ce jour, plusieurs études humaines ont évalué les effets des protocoles rTMS sur le besoin de drogue, un élément majeur déterminant la rechute, et sur la consommation chez les groupes dépendants de la nicotine [153–154], de l'alcool [155–156] et de la cocaïne [157–158].

2)–Les indications de la RTMS en neurologie :

Comme rappelé ci-dessus, il est bien démontré que la SMTr a des effets persistant après la stimulation magnétique ('after-effects'), et que certains de ceux-ci pourraient dépendre de changements similaires à la LTD/LTP au sein des connections synaptiques de neurones corticaux. Partant de ce constat, on peut poser l'hypothèse que la SMTr pourrait améliorer des fonctions cérébrales déficitaires après un traumatisme au sens large au lors de pathologies chroniques, ou au contraire, réduire la fonction de zones cérébrales «hyperactives».. En neurologie, si la plupart des études dans diverses pathologies sont anecdotiques, les essais dans l'AVC et dans la douleur sont mieux documentés.

a)–UTILISATION DE LA SMTR DANS L'AVC

Dans les AVC, il existe clairement une réorganisation de la fonction dans les semaines et mois suivant le dommage initial ; elle est corrélée à la récupération clinique. Ceci a été démontré par exemple en imagerie fonctionnelle (159). L'étendue et le type de réorganisation dépend de la taille et éventuellement de la localisation de la lésion ischémique. C'est sur cette base théorique que la SMTr a été testée dans l'AVC afin de promouvoir ou d'augmenter la vitesse de la récupération de fonction par le biais d'un processus naturel de réorganisation neuronale. L'utilisation de la SMTr dans cette pathologie est ainsi basée sur un concept de modèle de l'interaction, dans lequel la SMTr interagit avec la propriété intrinsèque du cerveau de restaurer ou de compenser la fonction perdue.

Des études préalables chez le rat et le primate ont montré que ce modèle semblait fondé. Par exemple, Plautz et al. (160) ont ainsi démontré chez des singes avec une lésion au sein du cortex moteur, une meilleure récupération de fonction lorsqu'est ajoutée au traitement kinésithérapeutique une stimulation électrique

continue de l'hémisphère lésé. Anatomiquement, cette stimulation semble promouvoir plus rapidement une réorganisation des connections au sein du cortex moteur, vraisemblablement responsable de ce gain de fonction. Des essais similaires sont en cours chez des patients humains avec des stimulateurs corticaux implantés (161). Des études non-invasives, utilisant la SMTr, ont également été effectuées chez des patients ayant présenté un AVC. Khedr et al. (162) ont ajouté la SMTr (3 Hz, 10 jours de traitement, stimulation de l'hémisphère lésé) au traitement classique de l'AVC dans les 2 à 4 semaines après l'événement ischémique et ont montré une récupération clinique plus rapide.

Une approche différente, mais tout aussi efficace, est basée sur l'hypothèse que la récupération après un AVC est inhibée chez certains patients par des afférences provenant de l'hémisphère non atteint «hyperactif». Des essais thérapeutiques ont été tentés pour diminuer l'excitabilité de cet hémisphère non atteint par une SMTr de basse fréquence (inhibitrice). Fregni et al. (163) ont ainsi démontré que 5 séances quotidiennes de SMTr à 1 Hz peuvent améliorer la fonction perdue, même à distance de l'AVC (1 an). Mansur et al. (164), Takeuchi et al. (165) et Talelli et al. (166) ont également montré qu'une seule séance de SMTr peut très transitoirement (quelques minutes) améliorer la fonction chez des patients, à distance de leur AVC.

Le problème majeur des essais thérapeutiques de la SMTr dans l'AVC, comme dans toute autre pathologie, est la durée relativement faible de l'amélioration clinique (maximum 2 semaines dans l'étude de Fregni et al. (163)). Une alternative pourrait être la theta-burst stimulation qui est une SMTr par trains de 3 à 6 sec composés d'une série de stimuli à très haute fréquence interne (100–200 Hz) dont les effets persistants (excitateurs ou inhibiteurs selon les paramètres utilisés) sont nettement plus importants qu'avec la SMTr classique. A ce jour cependant, aucune étude dans

l'AVC n'a utilisé la theta-burst stimulation comme essai thérapeutique.

b)–UTILISATION DE LA SMTR DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET LES DYSTONIES FOCALES

L'utilisation de la SMTr dans la maladie de Parkinson peut être résumée comme suit. La SMTr à haute fréquence (excitatrice) du cortex moteur pourrait améliorer les performances motrices dans la maladie de Parkinson du côté contralatéral à la stimulation (167). Le mécanisme d'action de la SMTr dans la maladie de Parkinson reste inconnu. Il a cependant été montré que la SMTr à haute fréquence du cortex moteur provoque une libération accrue de dopamine dans le noyau caudé et le putamen ipsilatéraux (168) ainsi qu'une augmentation des taux sériques de dopamine (169), ce qui pourrait modifier transitoirement le statut moteur de tels patients. Une nouvelle fois, la faible durée d'action de l'effet bénéfique reste un écueil important, même s'il a été récemment démontré qu'une modification des paramètres utilisés peut entraîner des effets qui persistent plusieurs semaines (170).

Les études consacrées aux dystonies focales sont uniquement anecdotiques et utilisent la SMTr à basse fréquence. La dystonie focale la plus étudiée est la crampe de l'écrivain avec une stimulation du cortex prémoteur (171).

c)–UTILISATION DE LA SMTR DANS LES CEPHALEES

La SMTr a également été envisagée comme traitement dans la migraine, mais avec très peu d'essais cliniques et aucune démonstration d'efficacité à l'heure actuelle (172). Cette technique pourrait potentiellement aussi bien être utilisée comme traitement préventif des crises de migraine que comme traitement pour stopper la crise de migraine.

Une seule étude (173) a testé la SMTr en tant que traitement prophylactique. Cette étude a enrôlé 11 sujets présentant une migraine chronique (dont 6 ont reçu

une stimulation «placebo») et a utilisé une SMTr à haute fréquence sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (20 Hz, 12 séances consécutives). Les résultats de cette étude semblent prometteurs, mais sont évidemment à interpréter avec prudence vu le protocole expérimental. Une étude neurophysiologique(174) a étudié les effets d'une SMTr à haute fréquence (10 Hz, sur le cortex occipital, 5 séances consécutives) chez 8 migraineux sur l'habituation des potentiels évoqués visuels. Durant cette étude, aucune amélioration clinique n'a été observée chez les sujets migraineux et ce, malgré un suivi de plusieurs mois.

La SMTr est actuellement testée comme traitement de crise dans une étude de phase III (175) chez des migraineux avec aura afin de prévenir l'aura migraineuse et la céphalée consécutive. La SMTr est administrée en occipital au tout début de la survenue de l'aura migraineuse (paramètres de stimulation non communiqués). Des résultats préliminaires ont été présentés oralement (176) et semblent encourageants. D'après les auteurs, la SMTr pourrait prévenir la crise de migraine en bloquant la dépression corticale propagée, le mécanisme supposé de l'aura.

d)-UTILISATION DE LA RTMS DANS L'EPILEPSIE

La SMTr a été utilisée pour la prévention de crises épileptiques dans quelques études, suite à l'étude pilote encourageante de Wedegaertner et al.177, avec insuffisamment de données malheureusement pour attester d'une efficacité réelle actuellement (178). Une étude récente (179), contrôlée contre placebo, a d'ailleurs montré l'absence d'utilité de cette technique chez 43 patients avec épilepsie réfractaire. Cependant plusieurs publications semblent attester d'un intérêt de la SMTr dans certaines formes d'épilepsie, notamment avec malformations corticales (180-181-182).

e)–UTILISATION DE LA SMTR DANS LA DOULEUR CHRONIQUE

Différentes études ont montré que la SMTr du cortex moteur peut avoir un effet antalgique chez des patients avec syndrome de douleur focale chronique comme, par exemple, une douleur neuropathique ou d'origine centrale (183–184). D'ailleurs, la SMTr à haute fréquence sur les régions motrices primaires a été proposée pour sélectionner les patients avec douleur neuropathique ayant les meilleures chances de répondre à l'implantation d'un neurostimulateur épidural sur le cortex moteur (185). Les mécanismes d'action de cet effet antalgique sont méconnus. Les modifications d'activité neuronale induites par la SMTr peuvent se situer aussi bien au niveau de la zone corticale stimulée que dans des structures à distance suivant certaines connections fonctionnelles. Comparée à la neurostimulation corticale, la principale limite de l'application thérapeutique de la SMTr réside dans la courte durée de ses effets. Cependant, des séances quotidiennes répétées de SMTr pourraient induire un soulagement durable de la douleur, compatible avec une application clinique. En fait, les paramètres de stimulation optimaux restent à trouver, et de toute façon l'efficacité clinique devra être confirmée par des études contrôlées multicentriques. Récemment, la SMTr a été testée avec succès contre placebo dans la fibromyalgie (cortex moteur primaire gauche, 10 Hz, 10 séances) dans une étude chez 30 patients (186), avec un effet bénéfique persistant jusqu'à 3 semaines après la stimulation magnétique.

f)–UTILISATION DE LA SMTR DANS LES ACOUPHENES

Des modèles physiopathologiques récents pointent le rôle essentiel des voies auditives et non auditives centrales dans la genèse de l'acouphène subjectif et dans la persistance de la gêne induite (187). Ainsi, l'existence d'acouphènes chroniques pourrait résulter d'une hyperexcitabilité du cortex auditif sur laquelle serait

susceptible d'agir la SMTr des aires auditives. Une dizaine d'études, la plupart contrôlées contre placebo et avec des fréquences de stimulation très variées, ont étudié la SMTr dans les acouphènes avec des résultats très encourageants (188), avec maintenant des essais d'implantation de stimulateur épiduraux au niveau du cortex auditif⁴³.

j)–Utilisation de la RTMS dans la Maladie de Gilles de la Tourette

Plusieurs régions corticales, dont le cortex moteur primaire et le cortex prémoteur présentent un état d'hyperexcitabilité dans la maladie de La Tourette [189]. Les premières tentatives d'utilisation de la rTMS pour traiter les tics ont donc ciblé ces deux régions, mais se sont révélées inefficaces [190,191]. Quelques années plus tard, Mantovani et al. [192] choisirent de moduler l'excitabilité de l'AMS par la rTMS basse fréquence chez des patients présentant un syndrome de la Tourette associé ou non à des troubles obsessionnels compulsifs. L'idée sous jacente était que de part ses connexions synaptiques avec les noyaux gris centraux, l'AMS, tout comme le cortex prémoteur, pouvait jouer un rôle dans les processus d'intégration sensorimotrice, et que limiter son hyperexcitabilité par la rTMS pouvait être une voie thérapeutique dans les formes pharmacorésistantes de la maladie. Les résultats observés par Mantovani et al. [192] (étude classée IV du fait de l'absence de condition placebo et du faible nombre de sujets) sont encourageants puisqu'ils montraient une amélioration significative du score de la Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (Y–BOCS) après plusieurs séances de stimulation à 1 Hz, et un effet bénéfique qui perdurait jusqu'à trois mois après la période de stimulation (Y–BOCS et échelle d'impression clinique globale [CGI]). Ces résultats ont été en partie confirmés récemment par Kwon et al. [193] (étude classée III) chez des enfants atteints de la maladie de La Tourette et chez qui le traitement par rTMS basse fréquence de l'AMS se traduisait par une amélioration significative sur

l'échelle CGI et l'échelle de sévérité de Yale (Yale Global Tic Severity). Des études contrôlées sont donc nécessaires pour valider ou non l'intérêt thérapeutique potentiel de la rTMS basse fréquence de l'AMS dans le traitement des tics, et aucune recommandation ne peut encore être envisagée à l'heure actuelle.

h)–Stimulation magnétique transcrânienne du cervelet dans le tremblement essentiel :

Le cervelet joue un rôle clef dans la synchronisation temporelle des activités musculaires au cours d'un mouvement volontaire. Chez les patients présentant un tremblement essentiel, une hyperactivité des noyaux profonds du cervelet et du cortex cérébelleux a été mise en évidence par Colebatch et al. [194]. La première tentative de « normalisation » de l'excitabilité cérébelleuse par rTMS a été rapportée par Gironell et al. en 2002 [195]. Cette étude, classée II, réalisée en double insu contre placebo évaluait l'influence de la rTMS à 1 Hz (300 chocs) appliquée 2 cm sous l'inion au niveau de la ligne médiane chez des patients souffrant de tremblement essentiel du membre supérieur. Par rapport à la condition placebo, la rTMS a entraîné une réduction significative de la puissance du pic de fréquence obtenu par accélérométrie, ainsi qu'une amélioration subjective des tremblements (Tremor Clinical Resting Scale). Ce premier résultat a été en partie confirmé par une seconde étude (classée III) évaluant l'influence de la stimulation basse fréquence du cervelet latéral sur les paramètres temporels d'une tâche consistant à réaliser une pince entre le pouce et l'index de manière répétitive à plusieurs fréquences [195]. Alors qu'elle était sans effet chez des sujets témoins, la rTMS à 1 Hz était suivie chez les patients avec tremblement d'une normalisation de la durée de contact et de l'intervalle entre deux mouvements. Au vu de ces deux études, il est envisageable de proposer un niveau de recommandation de

grade C (possiblement efficace) quant à l'application de la rTMS basse fréquence du
cervelet dans le tremblement essentiel

La rTMS est une technique d'apparition récente, qui apparaît comme une alternative thérapeutique prometteuse et tolérable dans le traitement de troubles psychiatriques et neurologiques. Certains protocoles de pratique courante ont montré une efficacité dans ces différentes indications, et font l'objet de recommandations internationales. Il existe cependant une importante variabilité interindividuelle dans la réponse aux stimulations. Pour pallier à cette limite, une approche personnalisée intégrant des paramètres affinés et une meilleure compréhension des facteurs prédictifs de la sensibilité à la rTMS semblent nécessaires.

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs :

- Rapporter l'expérience du service de psychiatrie de Fès dans l'utilisation de la RTMS
- Décrire le profil des patients candidats à la RTMS
- Préciser les différentes indications retenues pour la RTMS
- Décrire les paramètres, incidents, et effets secondaires de la RTMS
- Evaluer l'efficacité de la RTMS.

II. Méthodologie :

Étude

1. Type :

Étude rétrospective descriptive et analytique

2. Lieu de recrutement :

Hôpital psychiatrique universitaire IBN ELHASSAN de FES

3. Critères d'inclusion :

– Nous avons inclus des patients hospitalisés ou suivis en ambulatoire au service de psychiatrie de Fès, diagnostiqués selon les critères du DSM-5, et dont l'indication de RTMS a été retenue après un staff médical.

- Les patients ayant achevé leurs séances de rTMS (une séance par jour)

4. –Critères d'exclusion :

- Les patients qui ont refusé ou n'ont pas terminé leurs séances de rTMS que ce soit à cause d'un effet secondaire ou qui sont perdus de vue.
- Les patients dont les dossiers incomplets

5. Méthodes d'évaluation :

– La quantification de la sévérité des symptômes avant et après le traitement par rTMS, s'est faite grâce à l'échelle de HAMILTON et de Beck ,pour la depression,AHRS et PANSS pour la schizophrénie,YBOCS pour le trouble obsessionnel compulsifs et score de SIS pour l'intenstion suicidaire dont le score oriente vers l'intensité des symptômes

Les patients étaient évalués par les médecins du service de psychiatrie du CHU de Fès.

6. Outils de collecte de données :

Nous avons utilisé trois fiches : une fiche pré-cure, une fiche paramètres pendant les séances de rtms, une fiche post-cure, et 8 échelles :

a. Fiche pré-cure (Annexe 1) :

La fiche pré-cure collecte les données sociodémographiques, clinique, et Paraclinique des patients candidats à la rtms:

b. Fiche des paramètres (Annexe 3) :

Elle a pour rôle de collecter les différents paramètres de chaque séance de la RTMS :

- Type de protocole
- Fréquence
- Durée de stimulation
- Nombres de séances
- Site de stimulation
- Seuil moteur
- Incidents

- Effets secondaires.

c. Fiche postcure (Annexe 2) :

La fiche postcure renseigne sur le déroulement des séances :

- Date de début de la rtms
- Date de la dernière séance de la rtms
- Nombres de séances
- Fréquence
- durée de stimulation
- Site de stimulation
- Seuil moteur
- Effets secondaires
- Incidents

d. Echelles psychométriques :

*Clinical Global Impression (CGI) :

Le CGI est une échelle qui reflète la gravité de l'état des patients, la réponse thérapeutique ainsi que les progrès ou changements globaux.

Elle a été créée par l'équipe de chercheurs du Programme d'Evaluation Clinique Précoce des Médicaments (ECDEU) en 1976 pour être utilisée dans les essais cliniques dirigés par l'Institut National de la Santé Mentale (NIMH).

Elle permet une évaluation basée sur le jugement clinique pour déterminer la gravité des symptômes et l'efficacité du traitement.

Le CGI pré-cure (Annexe 4) et post-cure (Annexe 5) est noté sur une échelle de sept points avec des réponses allant de 0 à 7 .

* Inventaire de dépression de Beck (BDI) :

L'inventaire de dépression de Beck est l'un des instruments psychométriques

les plus utilisés pour évaluer la gravité du trouble dépressif.

Il s'agit d'un outil d'auto-évaluation composé de 21 questions à choix multiples mis au point par Aaron T. Beck en 1961.

Pour chaque symptôme, l'évaluateur inscrit une valeur allant de 0 à 3 (Annexe 6), ainsi la gravité du trouble dépressif dépendra du score total :

- 0 à 3 : Pas de dépression
- 4 à 7 : Dépression légère
- 8 à 15 : Dépression d'intensité moyenne à modérée
- 16 et plus : Dépression sévère.

❖ Beck d'intentionnalité suicidaire (SIS) :

L'échelle d'intentionnalité suicidaire a été mise au point par A.T. BECK en 1974. Elle est la seule échelle qui ne s'intéresse qu'à l'évaluation de la tentative de suicide qui vient d'avoir lieu. Elle répond aux recommandations professionnelles (ANAES, novembre 1998).

IL s'agit d'un hétéro-questionnaire applicable aux suicidants permettant d'évaluer l'intensité du désir de mort de ces patients au moment de leur tentative de suicide.

Cette échelle possède une valeur prédictive du risque suicidaire abouti ultérieur (mais non du risque de survenue d'une nouvelle tentative de suicide).

La version initiale mise au point par A.T. BECK contient 20 questions divisées en trois sections, elle a été révisée par D. W. PIERCE en 1977, pour passer à 12 questions divisées en trois sections :

- Les circonstances objectives liées à la tentative de suicide (six questions)

- Les propos rapportés par le patient (quatre questions)
- La dangerosité de la tentative (deux questions).

Pour chaque question, le clinicien inscrit une valeur allant de 0 à 2 sauf pour la préméditation où le score varie de 0 à 3 (Annexe 7)

Le score total est la somme des 12 questions et varie alors entre 0 à 25:

- 0 à 3 : Intentionnalité faible
- 4 à 10 : Intentionnalité moyenne
- 11 à 25 : Intentionnalité forte

*** Echelle d'Anxiété de Hamilton (HARS):**

L'échelle d'anxiété de Hamilton a été publiée par Max Hamilton en 1959. Il s'agit d'un questionnaire à choix multiples permettant aux cliniciens de mesurer la sévérité de l'anxiété chez un patient.

Le questionnaire est composé de 14 items, chacun représente un groupe de symptômes cotés de 0 à 4 (Annexe 8)

Le score total permet de classer le patient selon trois catégories [197]:

- < 17 : anxiété légère
- 18 – 24 : anxiété légère à modérée
- 25 et plus : anxiété modérée à grave.

*** Echelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS) : (ANNEXE 9)**

L'échelle d'évaluation des symptômes négatifs a été développée et publiée pour la première fois en 1984 par Nancy Andreasen. Il s'agit d'une échelle permettant aux professionnels de santé mentale la mesure des symptômes négatifs de la schizophrénie.

Le questionnaire comprend 25 items répartis en cinq catégories (Annexe 8) : retrait ou pauvreté affective, alogie, avolition–apathie, anhédonie–retrait social, et inattention. Chaque item est coté par l'évaluateur sur une échelle allant de 0 (aucun) à 5 (sévère) [198]

***Echelle de AHRS : (ANNEXE 10)**

L'échelle AHRS (Auditory Hallucination Rating Scale (Hoffman et al., 2005)), permettant l'évaluation des différentes caractéristiques des hallucinations auditives

L'échelle AHRS a été développée par Hoffman et al. [199], sous la forme d'un questionnaire de 7 items, mesurant plusieurs dimensions des HAs telles que la fréquence (score de 0 à 9), la réalité (de 0 à 5), l'intensité (de 0 à 5), l'étendue du contenu des voix (de 0 à 5), l'influence sur le fonctionnement (de 0 à 7), le degré d'angoisse conséquente (de 0 à 5) et le nombre des voix (de 0 à 6). Le score total calculé en additionnant les scores de chaque item s'étend de 0 à 42. Les HAs étaient considérées comme persistantes, quand elles étaient présentes en continu ou de manière régulière depuis au moins 6 semaines, ce qui correspond à un score ≥ 5 à l'échelle AHRS [200] et ceci malgré un traitement antipsychotique adapté et à dose efficace.

***Echelle de YBOCS : (ANNEXE11)**

Elle se présente comme un entretien structuré qui permet d'obtenir une mesure de la sévérité des symptômes obsessionnels non biaisée par la présence ou l'absence d'un type particulier d'obsession ou de compulsion.(201)

L'entretien structuré se découpe en 3 étapes successives :

Donner la définition des obsessions et compulsions, puis utiliser la checklist des obsessions et rituels passés et actuels.

Définir les 3 principales pensées obsédantes, les 3 principaux rituels moteurs, les 3 principales situations évitées.

Coter de 0 à 4 les 5 dimensions pour les obsessions et les compulsions.

La YB-OCS a été adaptée afin d'obtenir un questionnaire d'auto-évaluation, l'auto-Yale-Brown, qui constitue une échelle simplifiée.

Cotation et interprétation

L'échelle comprend 10 items qui mesurent 5 dimensions :

durée, gêne dans la vie quotidienne, angoisse, résistance, degré de contrôle.

Chaque item est coté de 0 (pas de symptôme) à 4 (symptôme extrême).

L'échelle permet de distinguer un score d'obsessions : addition des 5 items ($0 \leq \text{score} \leq 20$) et un score de compulsions : addition des 5 items ($0 \leq \text{score} \leq 20$).

En fonction du score total obtenu ($0 \leq \text{score} \leq 40$), on distinguera :

10-18 : TOC léger causant une détresse mais pas nécessairement un dysfonctionnement ; l'aide d'une tierce personne n'est pas réclamée ;

18-25 : détresse et handicap ;

≥ 30 : handicap sévère exigeant une aide extérieure.

***Echelles d'addiction :**

Les interventions thérapeutiques (traitements pharmacologiques, psychothérapies) pour l'addiction à la cocaïne ou à d'autres substances doivent cibler le craving, entre autres et de ce fait, des outils d'évaluation validés doivent être utilisés.

Les échelles mesurant le craving concernent de nombreuses substances comme le cannabis, la nicotine, l'alcool, les benzodiazépines, l'héroïne, les opiacés et la cocaïne.

Les échelles visuelles analogiques de type Likert (ANNEXE12) ou l'autocotation

du craving par les sujets sur un score de 0 à 10 présentent l'avantage d'être simples, rapides à utiliser et d'avoir une bonne validité apparente. Elles sont souvent utilisées en pratique clinique mais insuffisantes pour mesurer précisément le craving des patients dépendants à la cocaïne.

Actuellement, il existe deux outils validés en langue française évaluant le craving en cocaïne : le cocaïne craving questionnaire version brève (CCQ-Brief) et l'Obsessive Compulsive Cocaine Scale.

Nous présentons dans ce travail la version en dix items du Cocaine Craving Questionnaire (CCQ-Brief). Elle dérive de la version à 45 items du CCQ Now, pouvant être facilement utilisé comme une mesure du craving actuel en cocaïne [202]. Il existe une version française de CCQ-Brief (annexe 13) [203]

RESULTATS

A. Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

Au cours de notre période d'étude, 56 patients atteints de troubles psychiatriques, diagnostiqués selon les critères du DSM-5, ont bénéficié d'une stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS), dont 5 patients (9 %) étaient hospitalisés et 51 patients (91 %) suivis en ambulatoire.

1)- L'âge

L'âge des sujets variait de 19 à 79 ans, avec une moyenne de 37,67 ans.

Quatre catégories d'âge ont été définies : 19 à 34 ans, 34 à 49 ans, 49 à 64 ans et 64 à 79 ans.

La répartition des patients selon ces tranches d'âge est la suivante :

28 patients âgés de 19 à 34 ans, soit 50 % de l'échantillon ;

17 patients âgés de 34 à 49 ans, soit 30 % de l'échantillon ;

8 patients âgés de 49 à 64 ans, soit 14 % de l'échantillon ;

3 patients âgés de 64 à 79 ans, soit 5 % de l'échantillon.

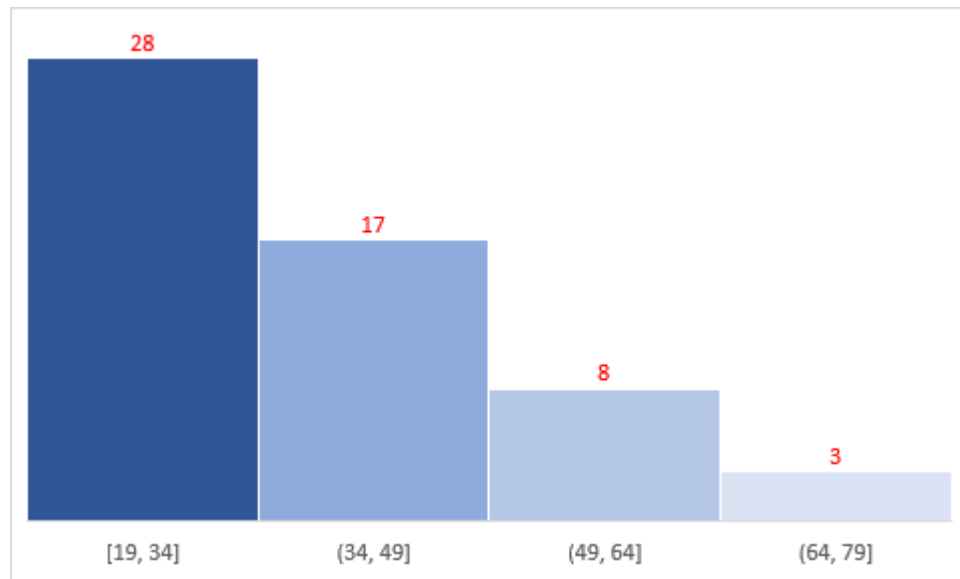


Figure 32: Distribution des patients selon les tranches d'âge

2-Le Sexe :

L'échantillon des patients ayant bénéficié de la rTMS se compose de 30 hommes (54 %) et de 26 femmes (46 %), avec un sex-ratio homme/femme de 1.15

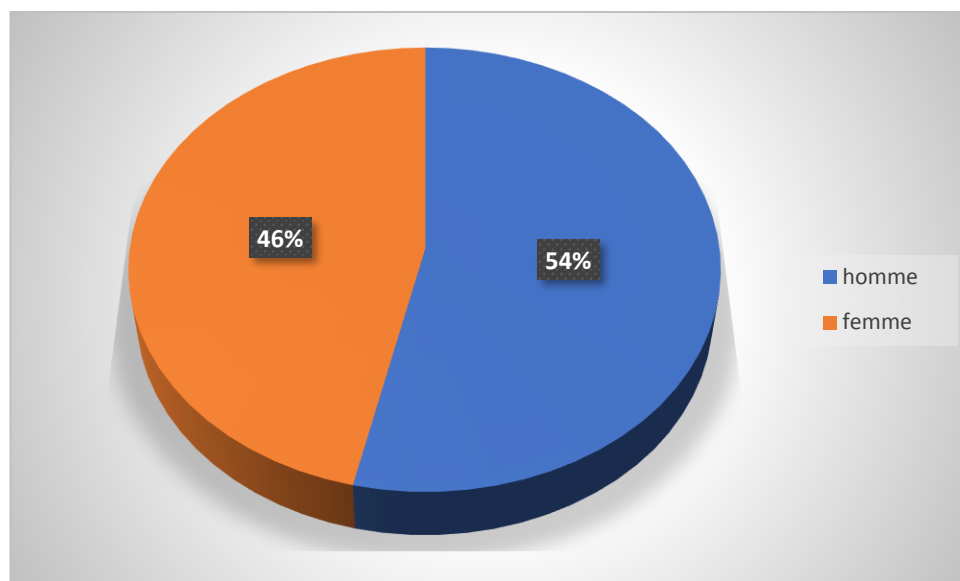


Figure 33 : Figure 6 : Distribution des patients selon le sexe

3-Le statut marital

La répartition de la population selon le statut matrimonial est la suivante :

23 patients célibataires (52 %) ;

21 patients mariés (38 %) ;

3 patients divorcés (5 %) ;

3 patientes veuves (5 %).

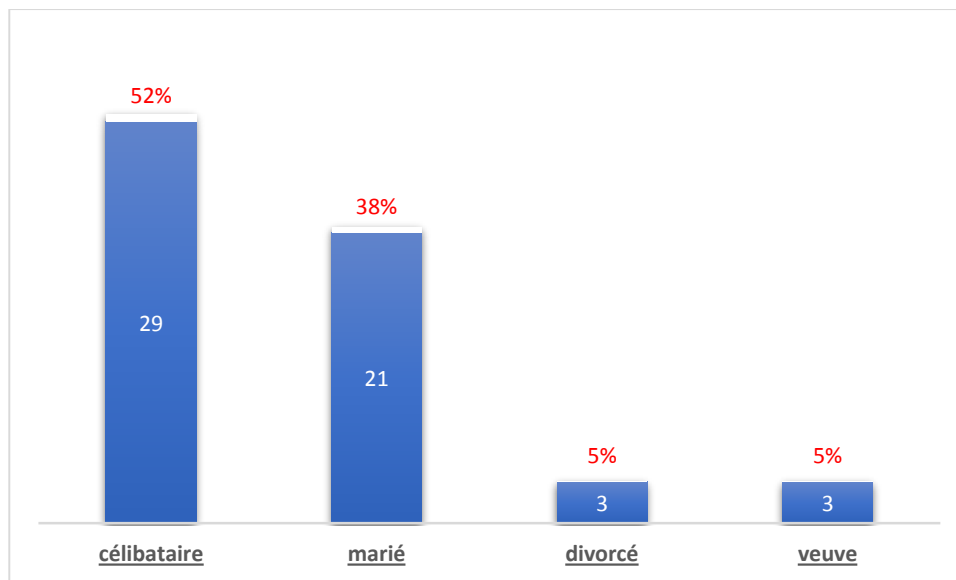


Figure 34 : Répartition des patients selon le statut marital

4.Le milieu de résidence :

La majorité des candidats à l'rTMS étaient issus d'un milieu urbain avec une répartition selon le milieu de résidence comme suit :

47 patients issus d'un milieu urbain, soit 84% de notre échantillon

9 patients issus d'un milieu rural, soit 16% de notre échantillon.

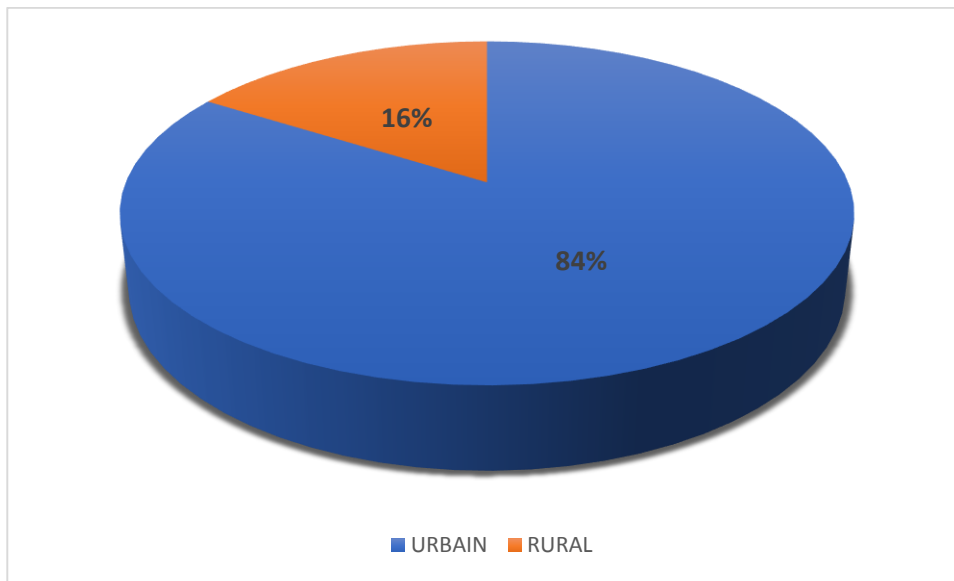


Figure 35 : Répartition des patients selon le milieu de résidence

5.Le niveau d'étude :

Le niveau d'étude variait entre les patients recrutés :

- Jamais scolarisé : 3 patients (5%)
- Primaire : 8 patients (14%)
- Secondaire : 9 patients (16%)
- Lycée : 15 patients (27%)
- Universitaire : 21 patients (38%).

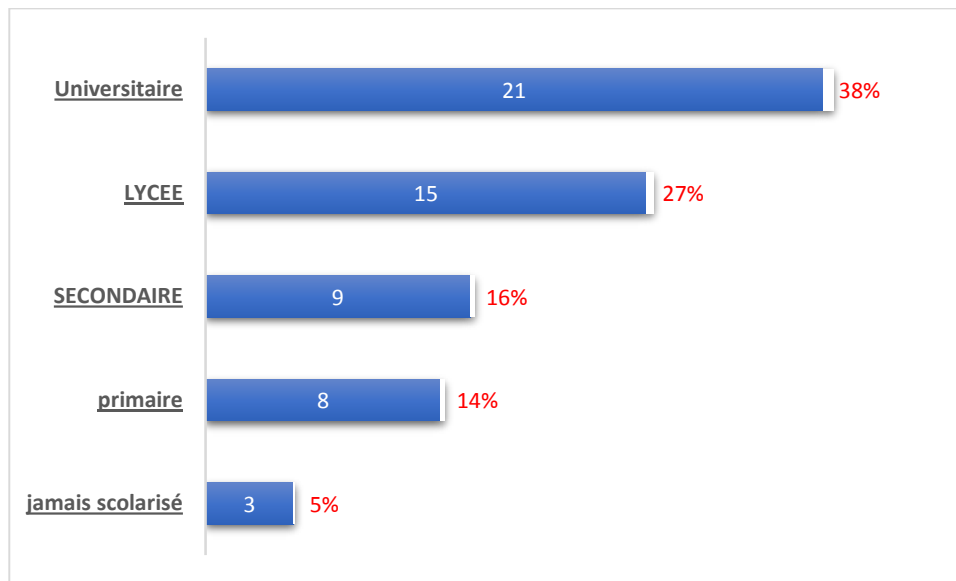


Figure 36 : Distribution des patients selon le niveau d'étude

6.La profession :

Nous avons répartis les patients en quatre catégories :

- Etudiant(e) : 5 patients (9%)
- Avec profession : 15 patients (27%)
- Pas de profession : 33 patients (59%).
- Retraité : 3 patients (5%)

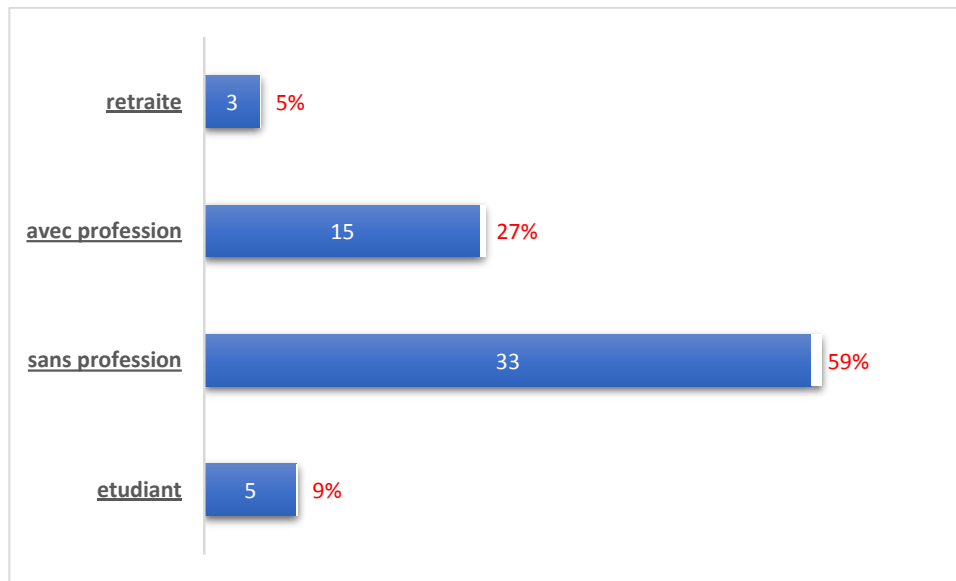


Figure 37 : Distribution des patients selon la profession

7.Le revenu mensuel :

Dans notre étude, nous avons répartis les patients en fonction de leur revenu mensuel en quatre classes :

- Revenu moins de 2000 DH : 32 patients (57%)
- Revenu entre 2000 DH et 5000 DH : 11 patients (20%)
- Revenu entre 5000 DH et 10000 DH : 9 patients (16%)
- Revenu plus de 10000 DH : 4 patients (7%).

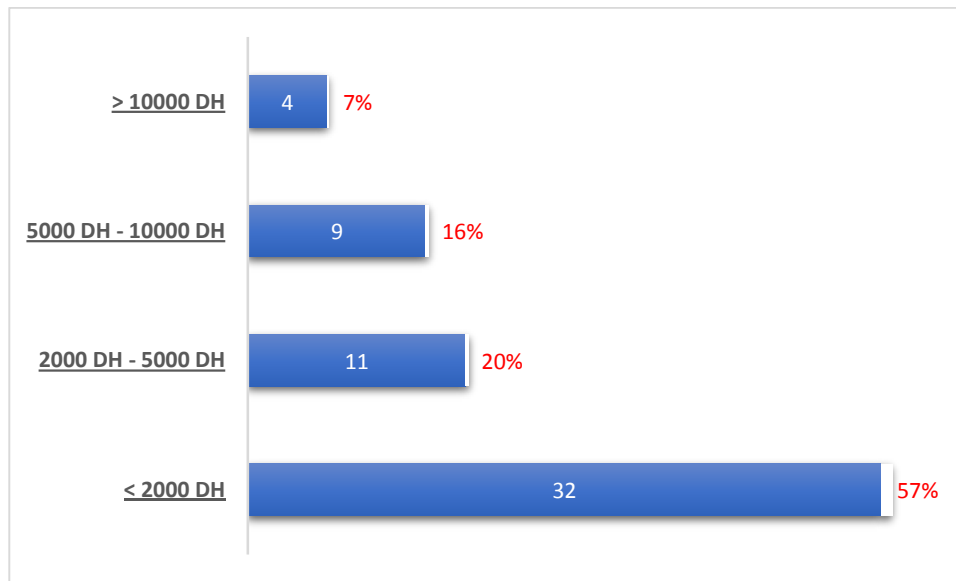


Figure 38 : Distribution des patients selon le revenu mensuel

B. Les antécédents :

1. Antécédents personnels :

Sur l'ensemble de notre échantillon composé de 56 patients, seulement 4 d'entre eux (7 %) ne présentaient aucun antécédent, tandis que les 52 patients restants (93 %) avaient des antécédents médicaux, chirurgicaux ou psychiatriques.

❖ psychiatrique :

Dans notre série, 47 patients (84 %) présentaient des antécédents psychiatriques, tandis que seulement 9 patients (16 %) n'avaient aucun antécédent psychiatrique.

La répartition des patients présentant des antécédents psychiatriques est la suivante :

- Dépression : 26 patients (46 %)
- Schizophrénie : 15 patients (27 %)
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) : 5 patients (9 %)

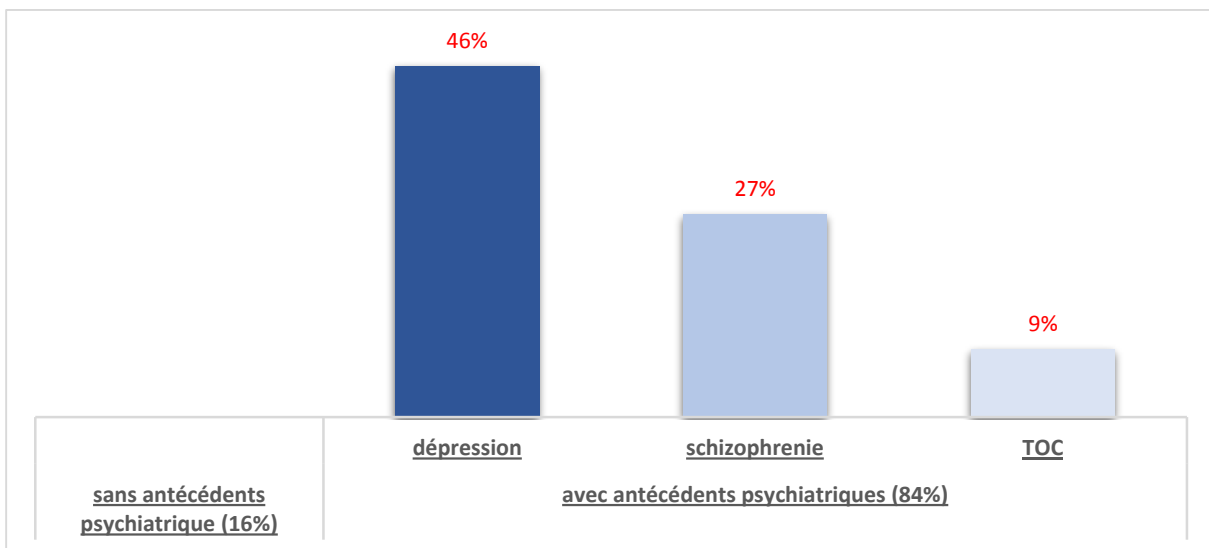


Figure 39 : Distribution des patients selon les antécédents psychiatriques

❖ médicaux :

Dans notre étude, 30 patients, soit 56 % des cas, n'ont pas d'antécédents médicaux, tandis que 26 patients, soit 46 %, présentent des antécédents médicaux. Ces derniers ont été répartis en fonction de l'appareil atteint, et il a été constaté que les antécédents cardiologiques étaient les plus fréquents, suivis des antécédents respiratoires.

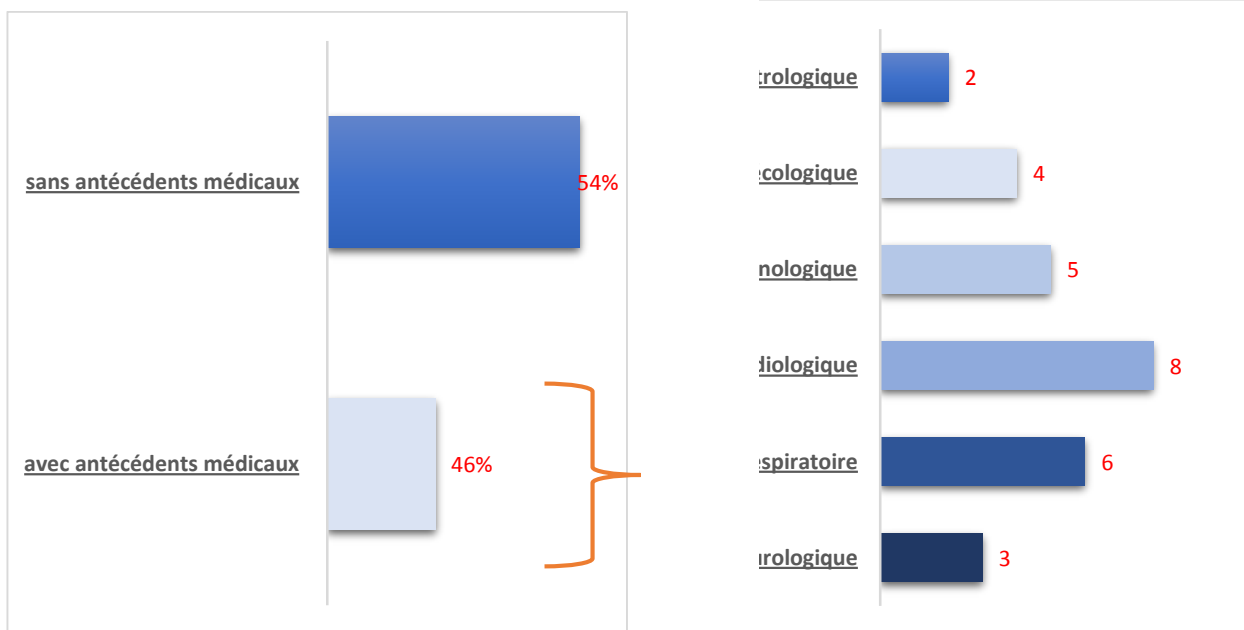


Figure 40 : Distribution des patients en fonction des antécédents médicaux

❖ chirurgicaux :

Dans notre étude, 47 patients, soit 84 % des cas, ne présentent pas d'antécédents chirurgicaux, tandis que 9 patients, soit 16 %, ont des antécédents chirurgicaux. Ceux-ci se répartissent comme suit :

- Cholécystectomie : 3 cas
- Appendicectomie : 2 cas
- Thyroïdectomie : 2 cas
- Hystérectomie : 2 cas

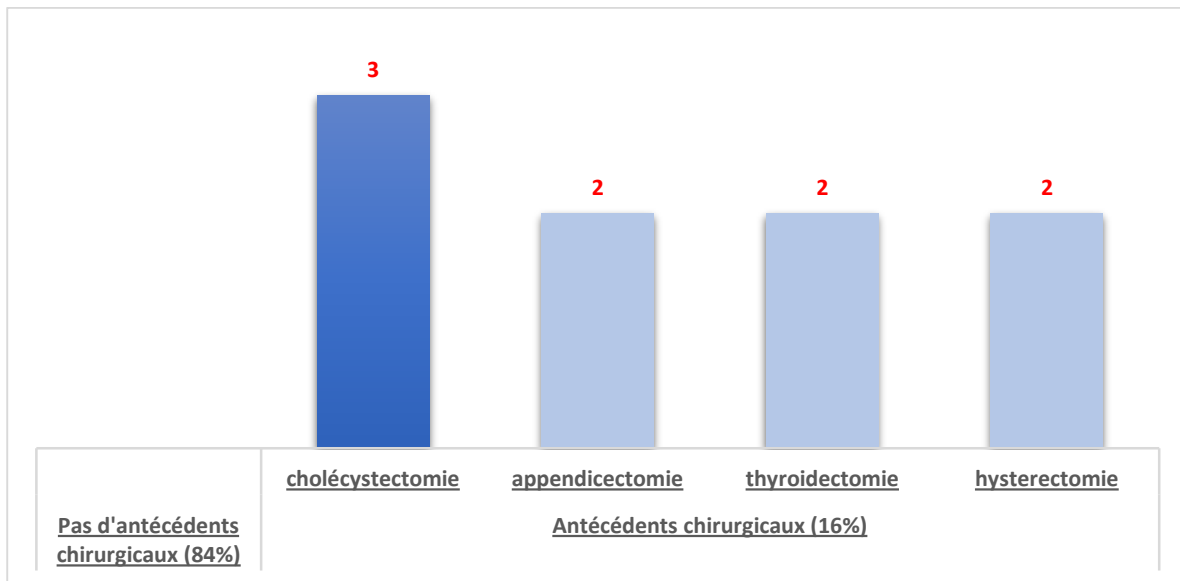


Figure 41 : Distribution des patients selon les antécédents chirurgicaux

❖ Toxiques :

Dans notre étude, 41 patients, soit 73 % des cas, ne présentent pas d'antécédents toxiques, tandis que 15 patients, soit 27 %, sont des consommateurs. Parmi ces derniers, 4 patients sont des polyconsommateurs, et 11 utilisent une ou deux substances. La répartition des substances consommées est la suivante :

- Cannabis : 7 cas
- Anxiolytiques : 3 cas
- Tabac : 3 cas
- Alcool : 2 cas
- Substances inhalées : 1 cas
- Cocaïne : 1 cas

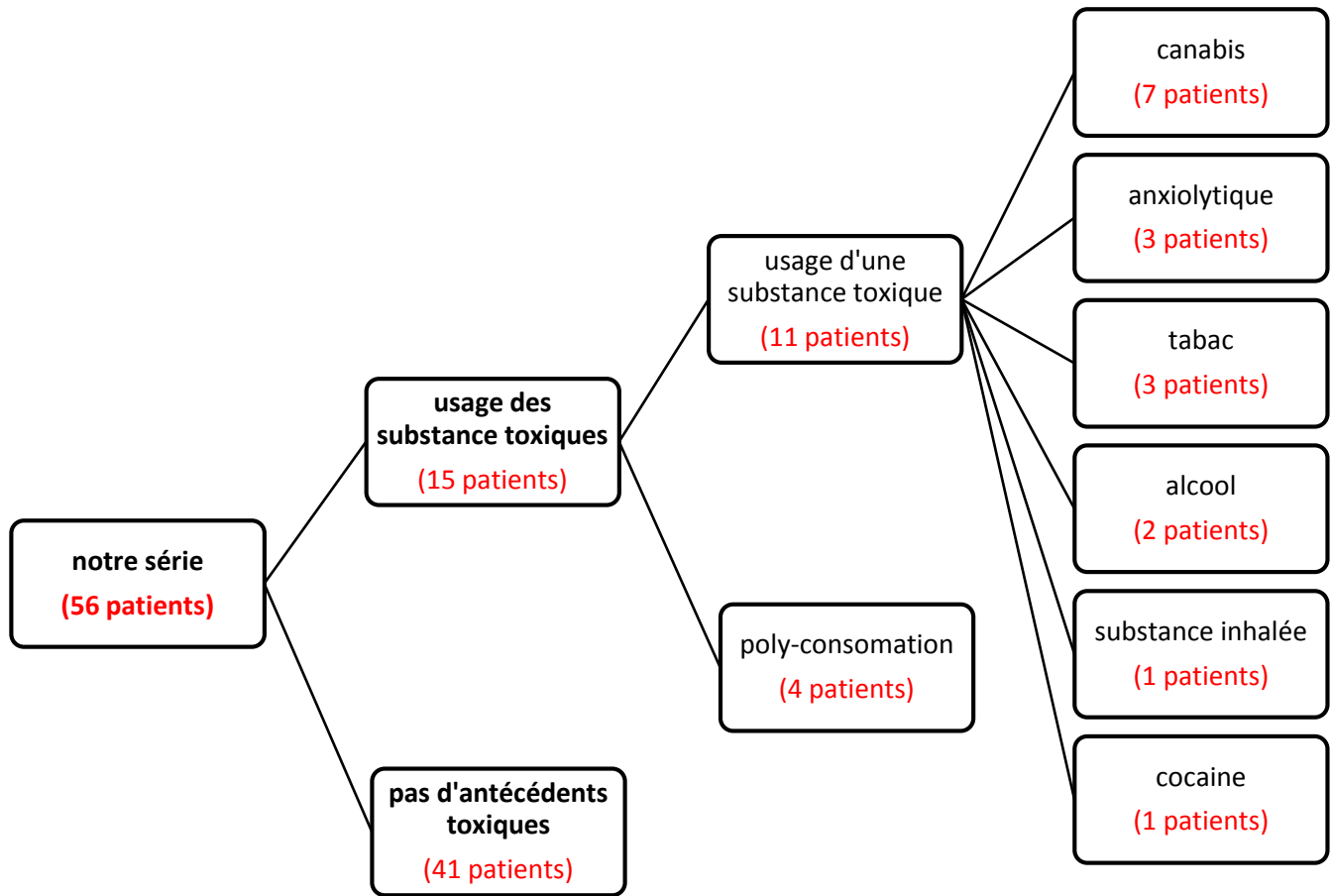


Figure 42 : Distribution des patients selon l'usage de substances toxiques

2. Antécédents familiaux psychiatriques :

Absence d'antécédents psychiatriques familiaux : 34 patients (63 %)

Présence d'antécédents psychiatriques familiaux : 22 patients (37 %)

- Schizophrénie : 4 patients (7 %)
- Trouble dépressif : 12 patients (21 %)
- Troubles psychiatriques multiples : 2 patients (4 %)
- Trouble bipolaire : 2 patients (4 %)
- Pathologie psychiatrique non documentée : 2 patients (4 %)

- Trouble obsessionnel compulsif (TOC) : 1 patient (2 %)

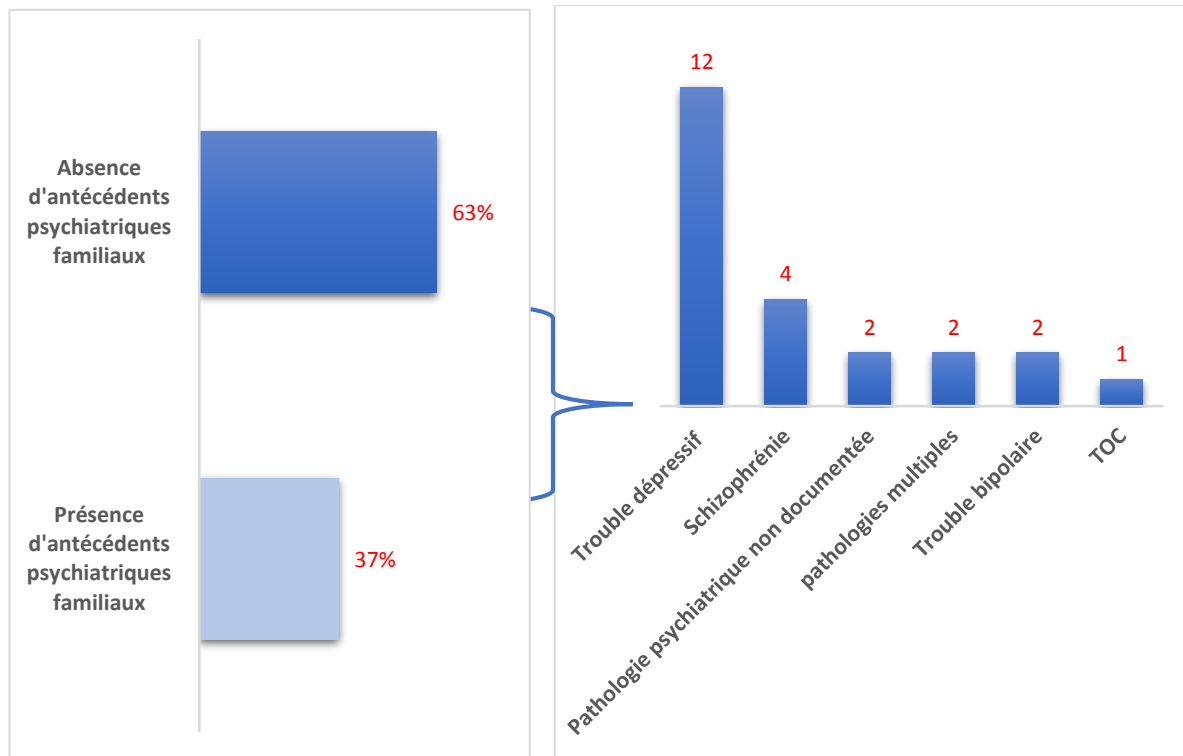
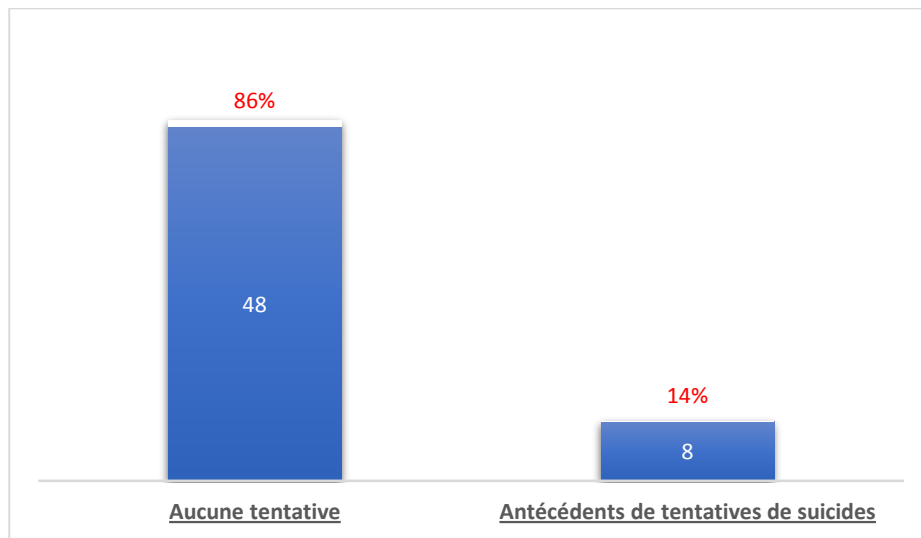


Figure 43 : Distribution des patients selon les antécédents familiaux

3. Antécédents de tentative de suicide :

- Aucune tentative de suicide : 48 patients (86 %)
- Antécédents de tentatives de suicide : 8 patients (14 %)
- Dans notre étude, le nombre de tentatives de suicide variait de 0 à 5

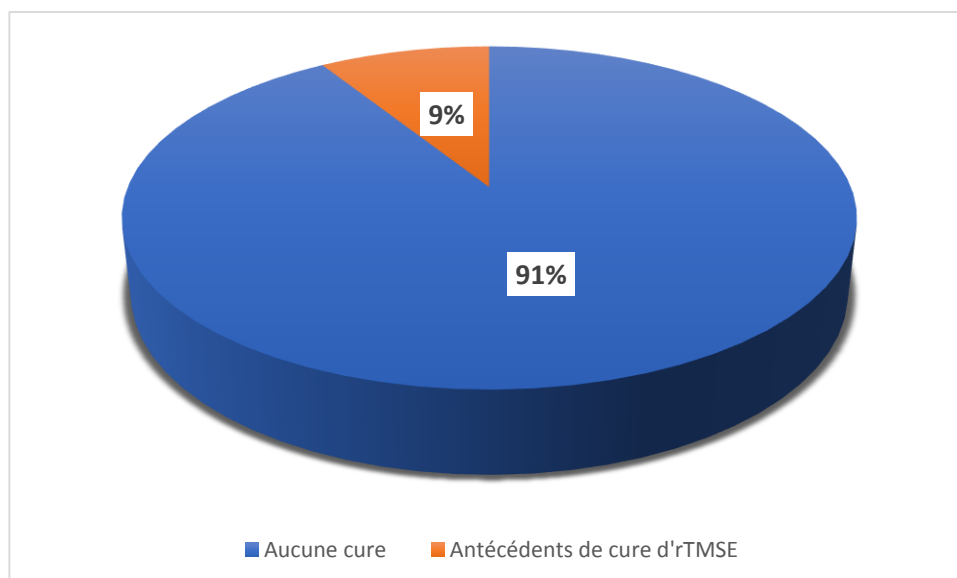


**Figure 44 : Répartition des patients en fonction des antécédents de tentatives
de suicide**

4. Antécédents d'une cure rTMS :

Aucune cure : 51 patients (91%)

Antécédents de cure d'rTMS : 5 patients (9%).



**Figure 45 : Répartition des patients selon les antécédents d'une cure
d'rTMS**

C. Les données diagnostiques :

❖ Diagnostic :

- Trouble dépressif caractérisé : 31 patients (55 %)
- Schizophrénie : 14 patients (25 %)
- Trouble schizo-affectif : 2 patients (4 %)
- Trouble bipolaire de type 2 : 1 patients (2%)
- Trouble bipolaire de type 1 : 1 patient (2 %)
- Trouble obsessionnel compulsif (TOC) : 2 patients (4 %)
- Dépression à caractéristiques psychotiques : 1 patients (2 %)
- Trouble lié à l'usage de substances : 2 patients (4 %)
- Syndrome de Gilles de la Tourette : 1 patient (2 %)
- Trouble somatoforme : 1 patient (2 %)

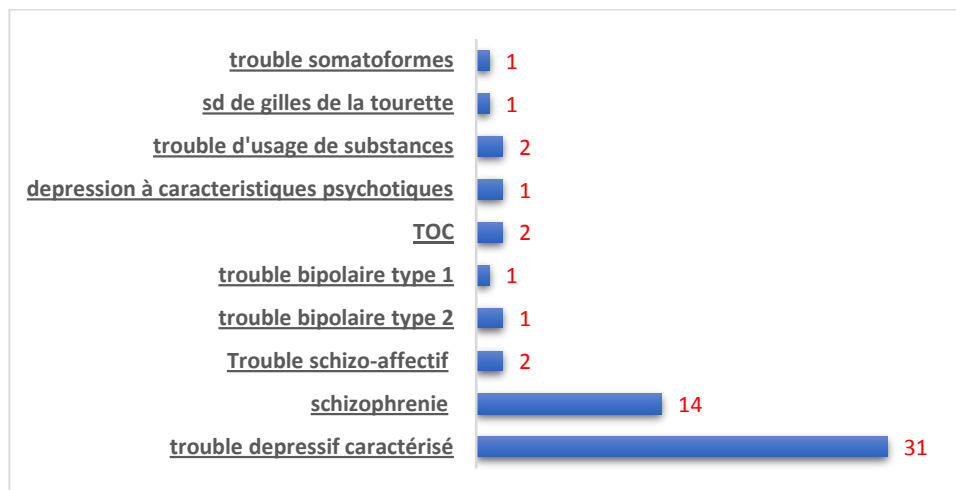


Figure 46 : Distribution des patients en fonction du diagnostic

❖ Caractéristiques du trouble psychiatrique

Dans notre étude, l'âge moyen de début de la maladie était 28.57 ans, avec une durée totale moyenne de la maladie de 8.61 ans, tandis que la durée moyenne de l'épisode actuel était 15.85 mois et la moyenne de la durée totale de la maladie non traitée était 8.25 mois (plus de détails dans le tableau1).

Tableau 1 : Caractéristiques du trouble psychiatrique

Caractéristiques du trouble psychiatrique	Minimum	Maximum	Moyenne (+/- écart type)
Age de début (années)	12	78	28.57 (+/- 9.96)
Durée totale (années)	0.16	31	8.61 (+/- 5.53)
Durée de l'épisode actuel (mois)	0	168	15.85 (+/- 13.49)
Durée totale de la maladie non traitée (mois)	0	72	8.25 (+/- 9.74)

Dans notre série, nous avons traité 2 cas de trouble addictif de manière isolée.

Tableau 2 : Caractéristiques du trouble addictif

Les caractéristique du trouble d'addiction	Cas 1 (cocaïne)	Cas 2 (Alcool)
Durée de l'usage de la substance	10ans	15ans
Durée de dépendance de la substance	5ans	2ans
Consommation de la substance avant le TRT	Consommation hebdomadaire	Consommation hebdomadaire
Voie de l'administration de la substance	Fumée	orale
Quantité de la substance	3g	1 paquet / jour
Tentative de sevrage de la substance	0	7
La plus grande durée d'abstinence	1 mois	2 mois
Sevrage actuelle de la substance	2 mois	5 mois
Autres dependances	Cannabis + alcool	Cannabis

❖ Comorbidités psychiatriques

- Absence de comorbidité psychiatrique : 40 patients (71 %)
- Présence de comorbidités psychiatriques : 16 patients (29 %)
- Trouble obsessionnel compulsif (TOC) : 6 patients (11 %)
- Dépression : 3 patients (5 %)
- Trouble lié à l'usage de substances : 2 patients (4 %)
- Trouble anxieux généralisé : 3 patients (5 %)
- Hallucinations auditives : 1 patient (2 %)
- Trouble panique : 2 patients (4 %)

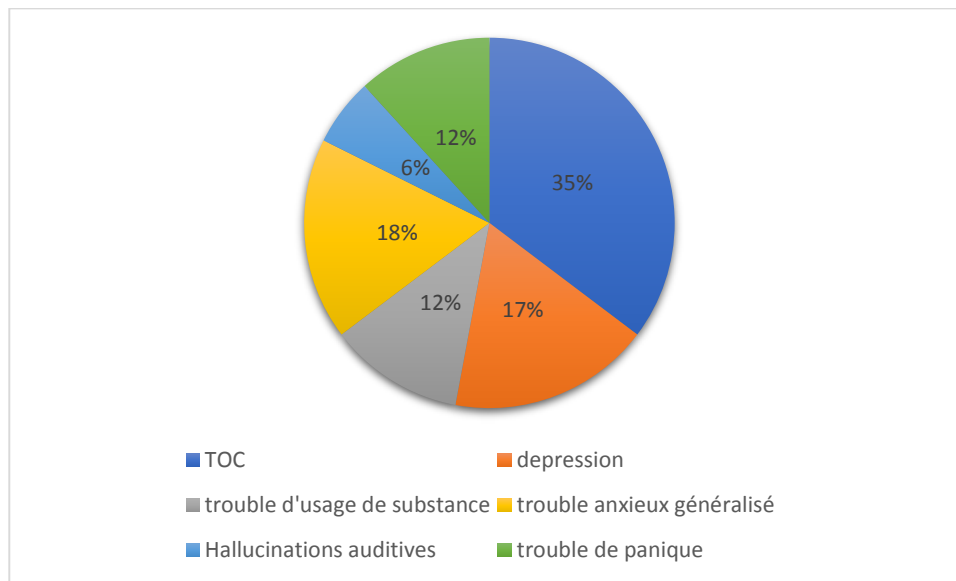


Figure 47 : Répartition des patients selon les comorbidités psychiatriques N=16

D. Traitements antérieurs :

Dans notre étude, un seul patient (2%) n'a jamais été sous traitement médicamenteux. Les autres patients étaient soit sous monothérapie (16%), soit sous association médicamenteuse (82%).

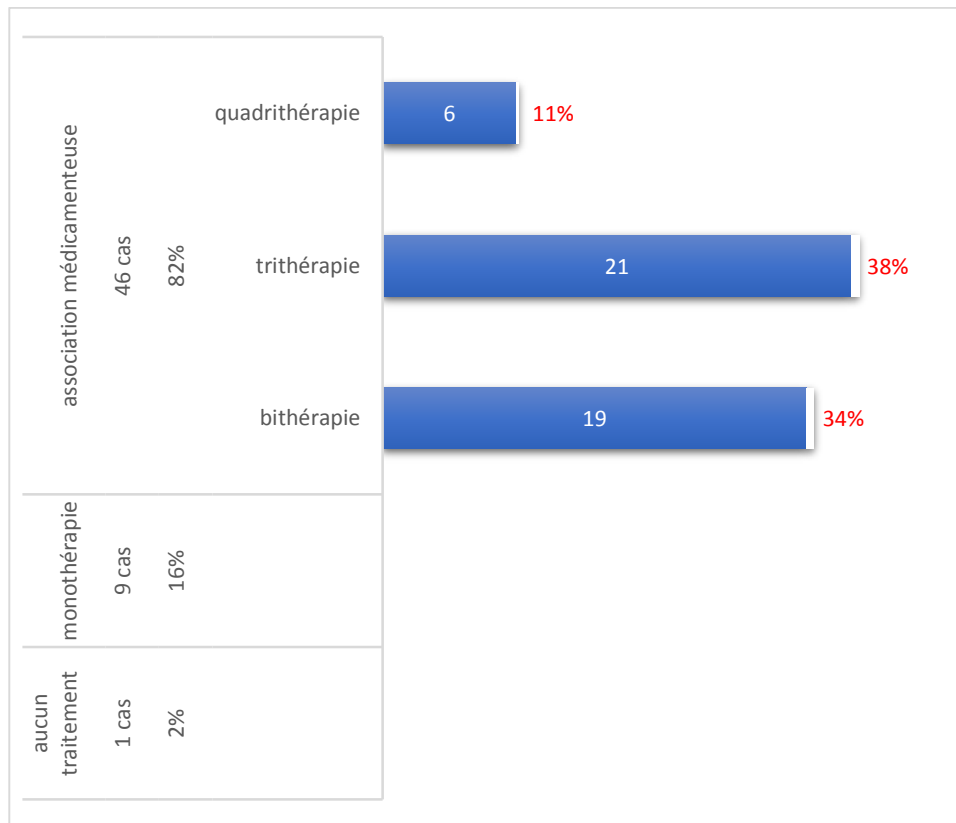


Figure 48 : Distribution des patients selon le traitement antérieur

E. Indication de rTMS :

- **Dépression résistante** : 35 patients (64 %)
- **Hallucinations auditives** : 16 patients (32 %)
- **Trouble obsessionnel compulsif (TOC)** : 3 patients (5 %)
- **Syndrome de Gilles de la Tourette** : 1 patient (2 %)
- **Dysmorphophobie** : 1 patient (2 %)

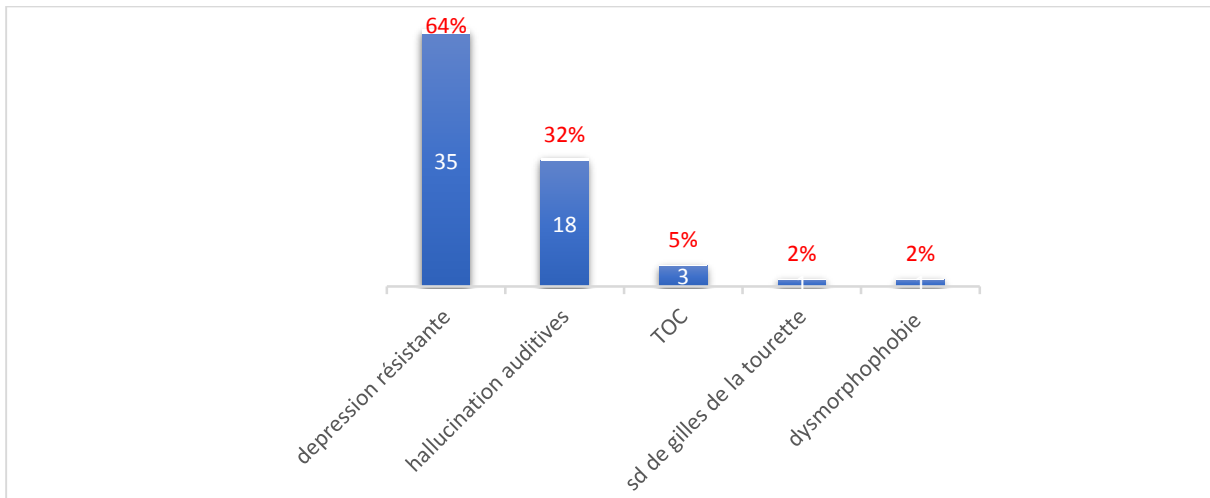
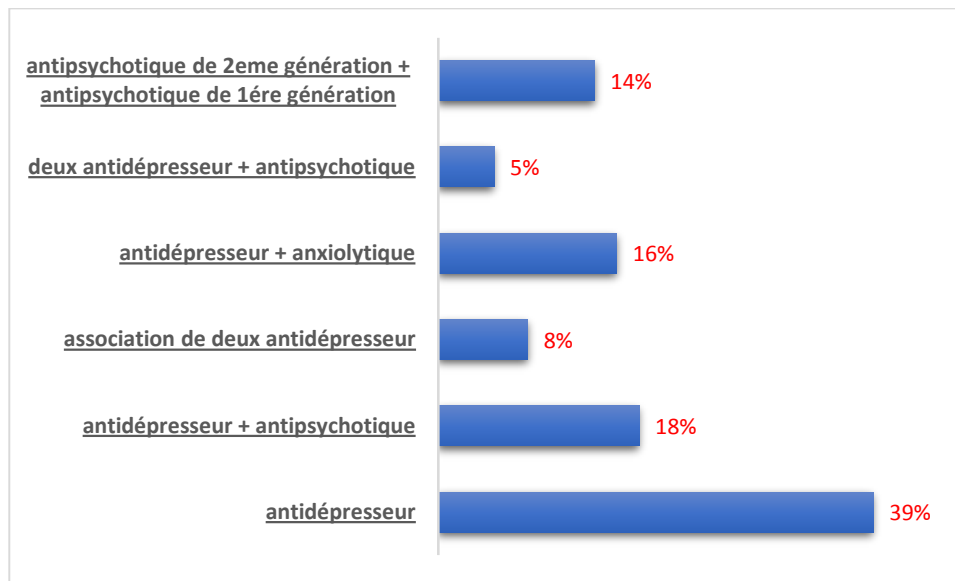


Figure 49 : Distribution des patients selon l'indication de l'rTMS

F. Traitement médicamenteux prévu en association avec

L'rTMS :

- Antidépresseur seul : 22 patients (39 %)
- Antidépresseur + antipsychotique : 10 patients (18 %)
- Association de deux antidépresseurs : 4 patients (8 %)
- Antidépresseur + anxiolytique : 9 patients (16 %)
- Association de deux antidépresseurs + antipsychotique : 3 patients (5 %)
- Antipsychotique de 2^e génération + antipsychotique de 1^{re} génération : 8 patients (14 %)



**Figure 50 : Répartition des patients en fonction du traitement médicamenteux
prévu en association avec l'rTMS**

G. Paramètres des séance D'rTMS

❖ Fréquence de stimulation :

Dans notre étude, nous avons utilisé les basses fréquences pour 26 patients, soit 46 %, et les hautes fréquences pour 30 patients, soit 54 %.

❖ Durée de stimulation :

La durée de la séance variait entre 10 et 25 minutes, avec une durée de 20 minutes étant la plus constante chez nos patients.

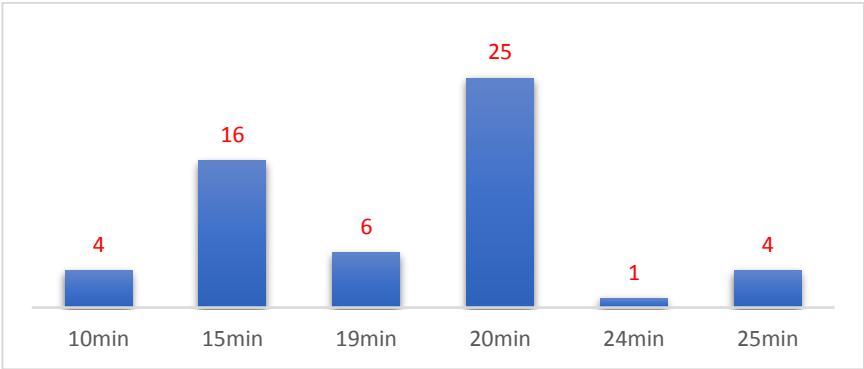


Figure 51 : Les différentes durées de stimulation chez nos patients.

❖ **Nombre de séance :**

Le nombre de séances variait entre 5 et 35, avec 30 séances étant le nombre le plus constant chez nos patients.

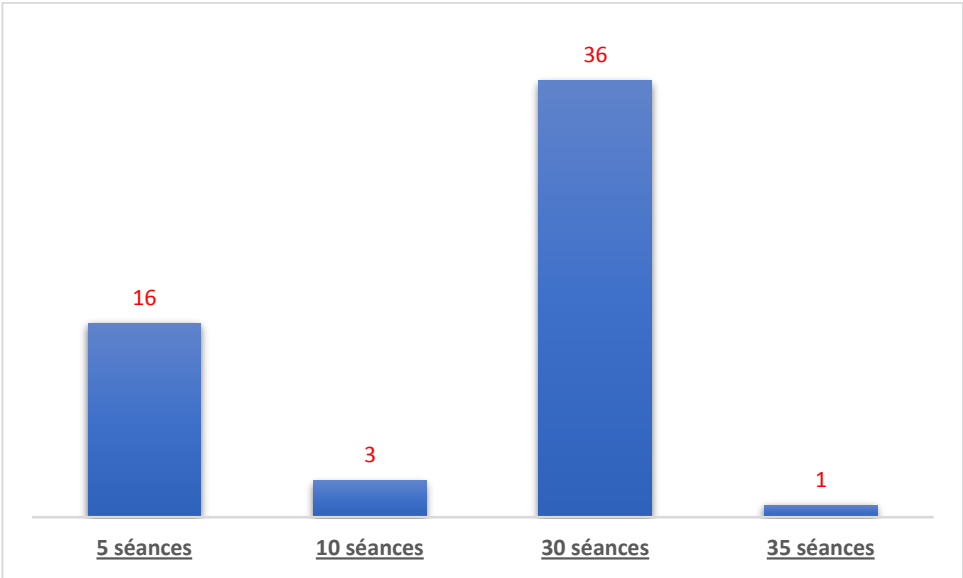


Figure 52 : Le nombre de séances chez nos patients.

❖ Site de stimulation :

Dans notre étude, nous avons constaté que la région préfrontale gauche était la zone de stimulation la plus utilisée, chez 39 patients, soit 70 %, suivie de la région temporale, chez 15 patients, soit 27 %.

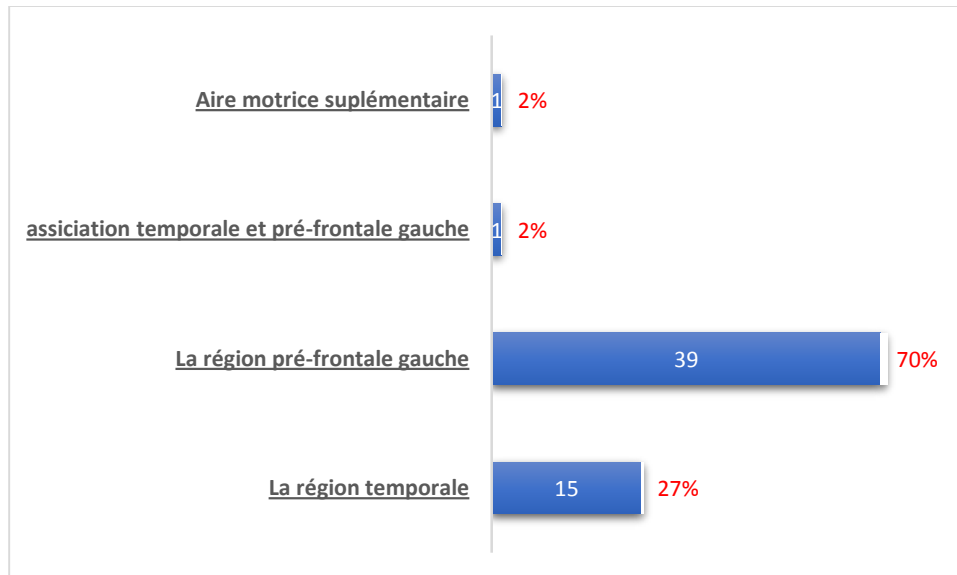


Figure 53 : Les différents sites de stimulation chez nos patients.

❖ Seuil moteur :

Dans notre étude, nous avons utilisé différents seuils moteurs pour induire une contraction musculaire du pouce controlatéral, allant de 30 à 52, avec un seuil moteur de 37 étant le plus utilisé, chez 22 patients, soit 40 % des cas.

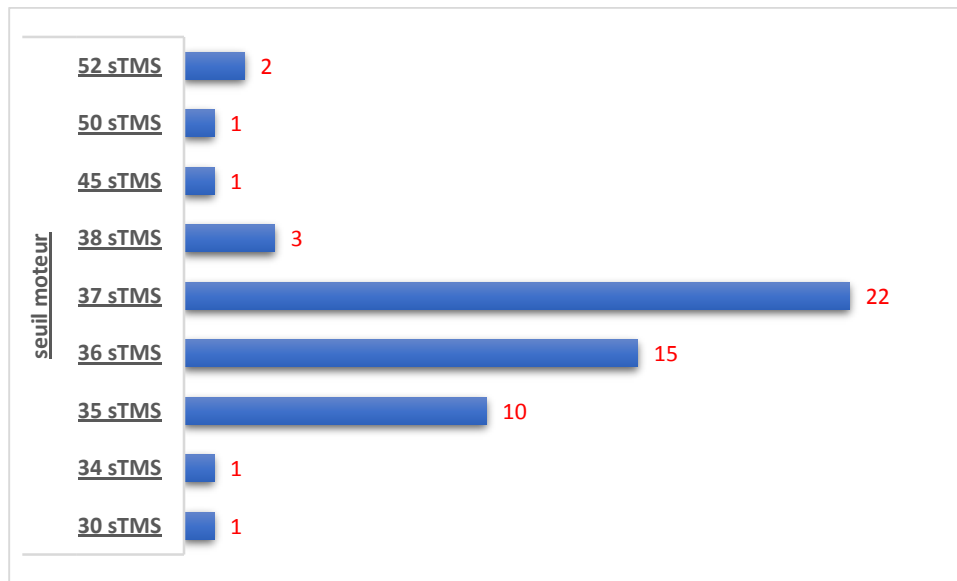


Figure 54 : Le seuil moteur utilisé chez nos patients.

H. Incidents :

Dans notre série, les séances de rTMS utilisées chez nos patients se sont déroulées sans aucun incident.

I. Effets secondaire :

Dans notre série, 37 patients, soit 66 % des cas, n'ont présenté aucun effet secondaire. En revanche, 19 patients, représentant 34 % des cas, ont présenté des effets secondaires, répartis de la manière suivante :

- Maux de tête : 8 patients (14 %)
- Somnolence : 7 patients (13 %)
- Vertiges : 2 patients (4 %)
- Mouvements anormaux : 1 patient (2 %)

- Nuisances sonores : 2 patients (4 %)

- Fatigue : 2 patients (4 %)

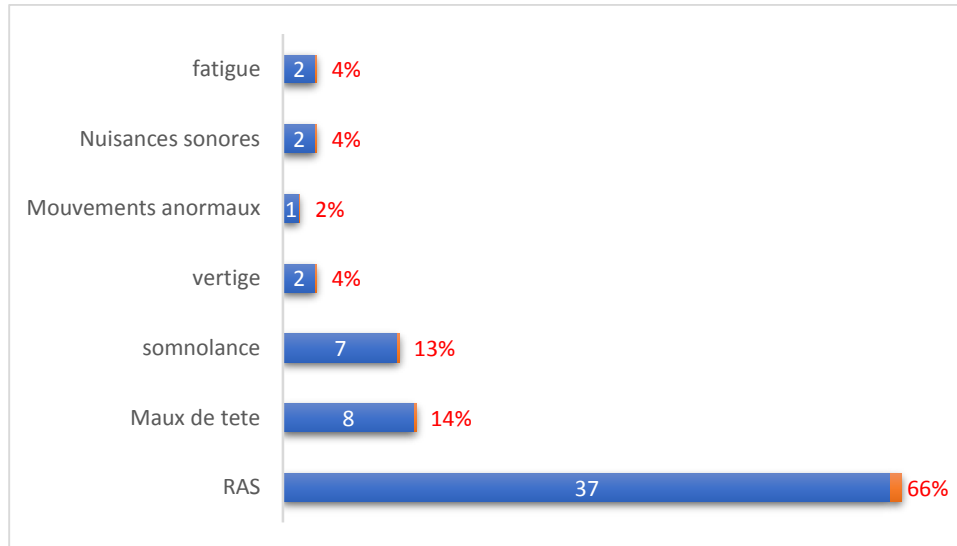


Figure 55 : Distribution des patients selon les effets secondaires

J. Résultats des échelles :

- **Echelle CGI :**

Le score moyen pré-cure à l'échelle CGI était de 6,29 (+/-0,77).

La distribution des patients selon le score CGI pré-cure était la suivante :

- CGI à 5 (patient manifestement malade) : 12 patients (21,4%)
- CGI à 6 (patient gravement malade) : 23 patients (41,07%)
- CGI à 7 (parmi les patients les plus malades) : 22patients (39,28%)

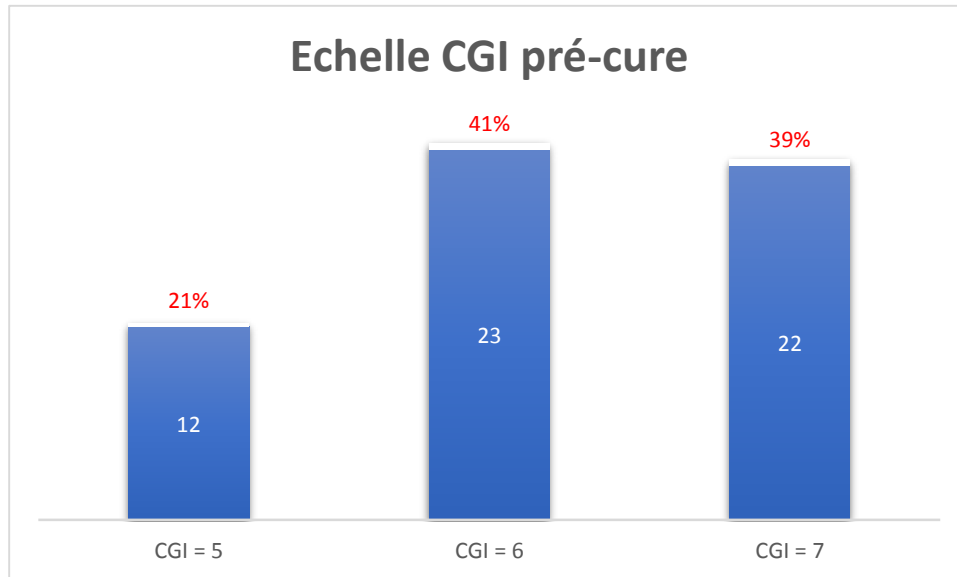


Figure 56 : Distribution des patients selon le score CGI pré-cure

A la fin de la cure de la RTMS :

Le score moyen post-cure du CGI était de 3,30 (+/- 1,83).

La distribution des patients selon le score CGI post-cure était :

- CGI à 1 (très fortement amélioré): 19 patients (34%)
- CGI à 2 (fortement amélioré) : 21 patients (38%)
- CGI à 3 (légèrement amélioré) : 19 patients (34%)
- CGI à 4 (pas de changement) : deux patients (4%)
- CGI à 5 (légèrement aggravé): sept patient (13%)
- CGI à 6 (fortement aggravé) : Quatre patients (7%).

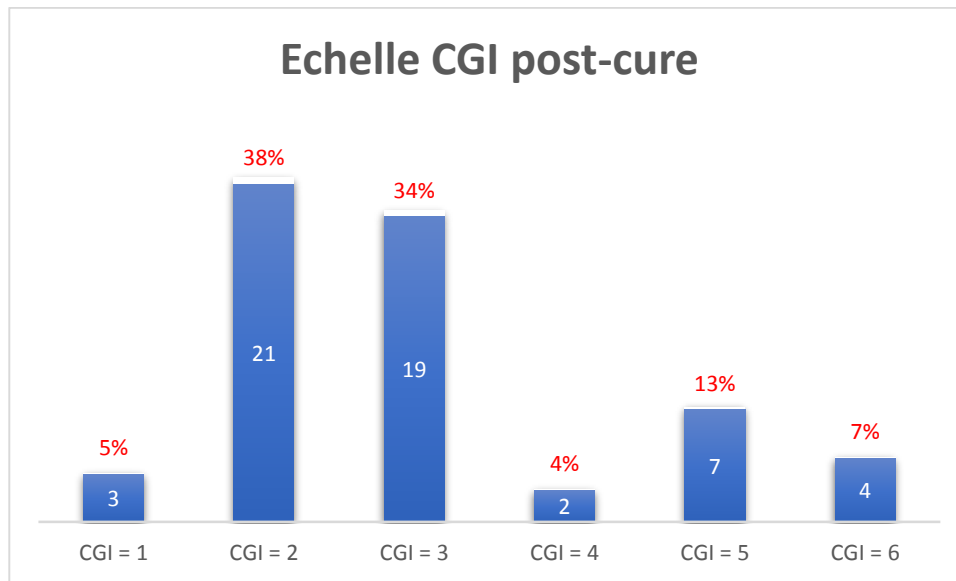


Figure 57 : Distribution des patients selon le score CGI post-cure

- **Echelle de Beck :**

En pré-cure, l'échelle de Beck pour l'évaluation de la gravité du trouble dépressif n'a été appliquée qu'aux patients présentant un trouble dépressif caractérisé ou une comorbidité dépressive. (40 patients soit 71% des cas)

Le score total variait entre 10 et 35, avec un score moyen de $22,95 \pm 5,69$.

Les patients ont été répartis selon cette échelle comme suit :

- Dépression d'intensité moyenne à modérée (score entre 8 et 15) : 4 patients (10 %)
- Dépression sévère (score supérieur ou égal à 16) : 36 patients (90 %)

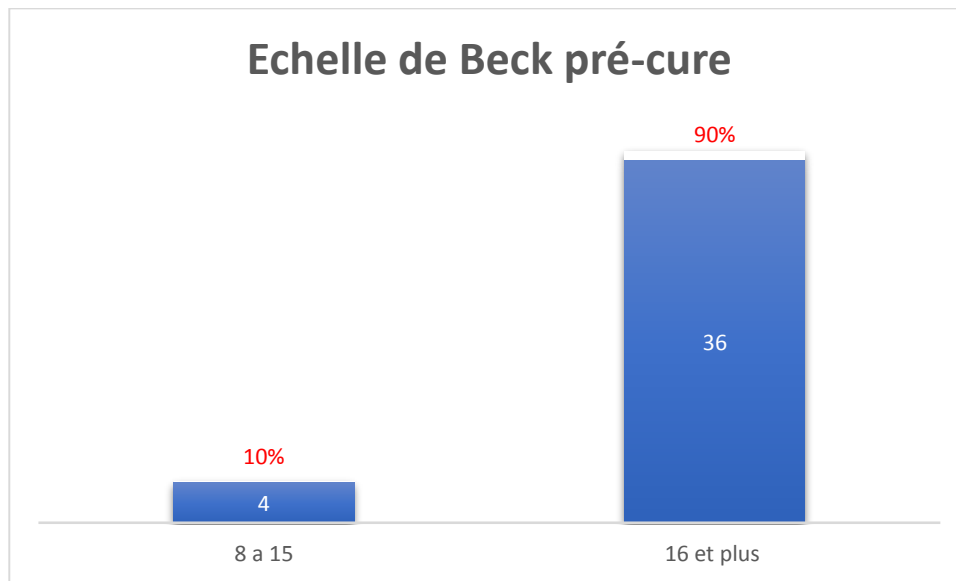


Figure 58 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle de Beck pré-cure (N=40)

A la fin de la cure d'rTMS, le score de Beck variait pour ces patients entre 0 et 30 avec un score moyen de 13.07 (+/- 5,05).

Les patients ont été classés comme suit :

- Pas de dépression (score entre 0 et 3): 14 patient (35%)
- Trouble dépressif léger (score entre 4 et 7): 22 patient (55%)
- Trouble dépressif d'intensité moyenne à modérée (score entre 8 et 15) : 3 patients (8%)
- pas d'amélioration (score plus de 16) : un patient (3%)

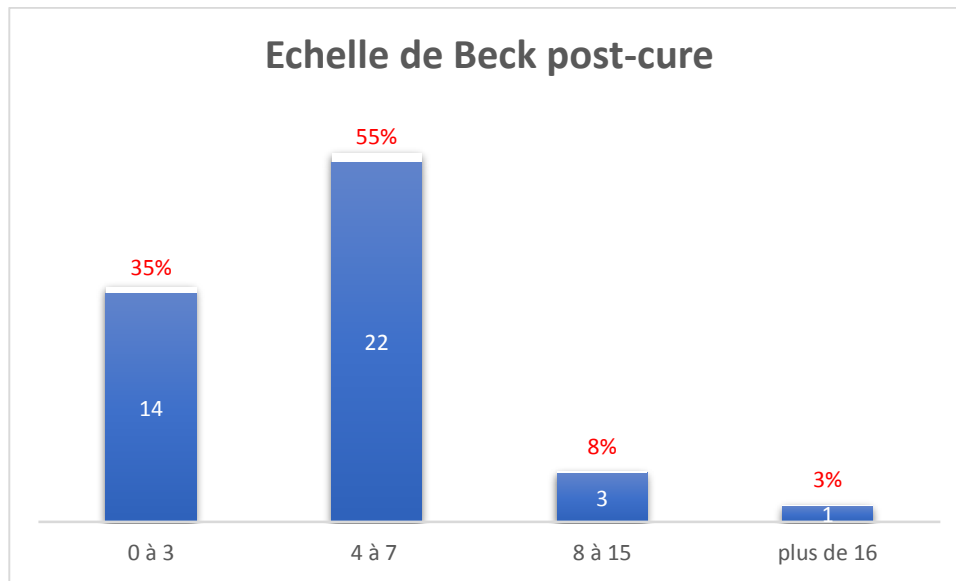


Figure 59 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle de Beck post-cure (N = 40).

- **Echelle de Beck d'intentionnalité suicidaire :**

Dans notre étude, l'échelle de Beck d'intentionnalité suicidaire n'a été appliquée que pour les 40 patients diagnostiqués de trouble dépressif ou ayant une comorbidité de dépression :

En pré-cure, le score total variait entre 0 et 12, avec un score moyen de 2.19 (+/- 2.2), ainsi les patients ont été répartis selon leur score comme ayant une :

Intentionnalité suicidaire faible (score entre 0 et 3) : 11 patient (28%)

Intentionnalité suicidaire moyenne (score entre 4 et 10) : 24 patient(60%)

Intentionnalité suicidaire forte (score entre 11 et 25) : 5 patients(13%)

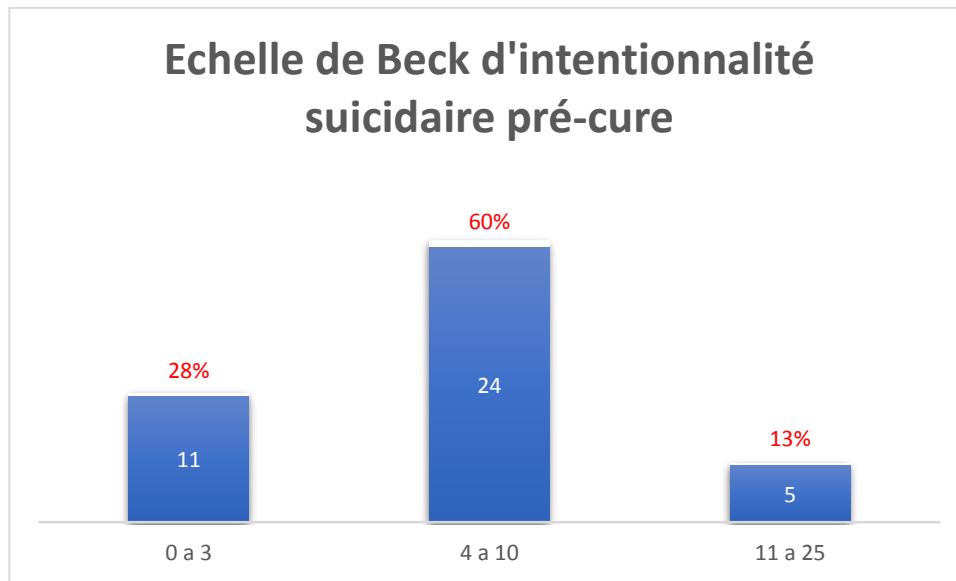


Figure 60 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle de Beck d'intentionnalité suicidaire pré-cure (N = 40).

En post-cure, le score total était compris entre 0 et 8 avec un score moyen de 2.05 (+/- 2,02), ainsi les patients ont été répartis en deux catégories :

Intentionnalité suicidaire faible (score entre 0 et 3) : 32 patient (80%)

Intentionnalité suicidaire moyenne (score entre 4 et 10) : 8 patients (20%).

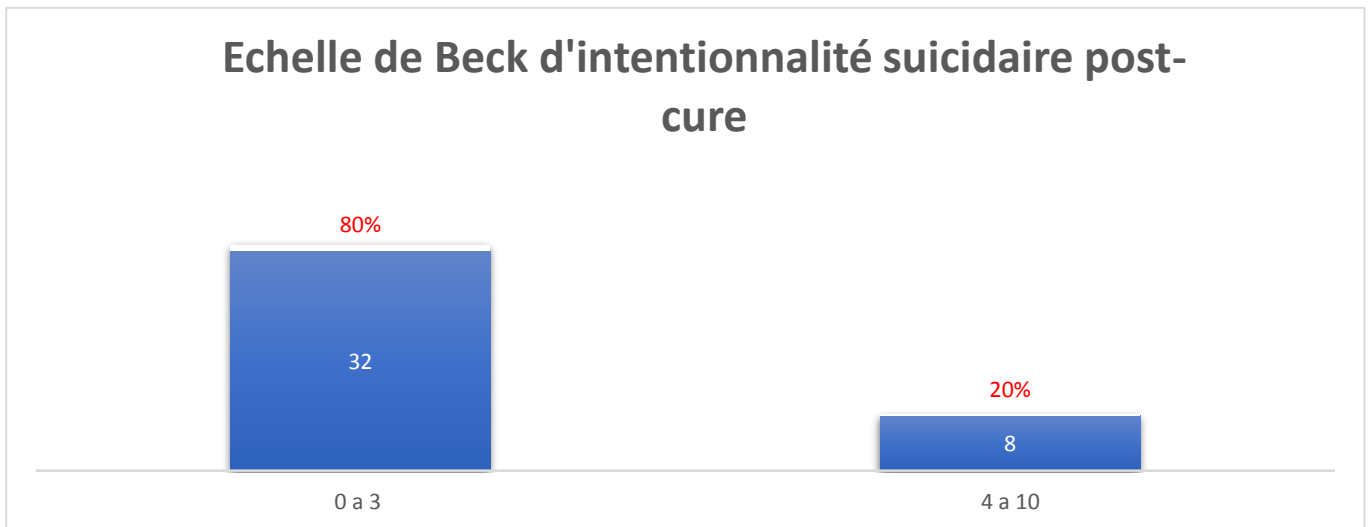


Figure 61 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle de Beck d'intentionnalité suicidaire post-cure (N = 40).

- **Echelle Hamilton d'anxiété :**

Dans notre étude, l'échelle d'anxiété de Hamilton n'a été appliquée qu'aux patients diagnostiqués avec un trouble dépressif caractérisé et une comorbidité d'anxiété, afin d'évaluer la sévérité de l'anxiété chez ces patients. (28 patients soit 50% des cas)

En pré-cure, le score total variait entre 12 et 34, avec un score moyen de 24,15 (+/- 5,23). Ainsi les patients ont été répartis en deux catégories :

- Anxiété légère (score < 17) : 2 patient (7%)
- Anxiété modérée (score 18-24) : 13 patients (46%)
- Anxiété grave (score >25) : 13 patients (46%).

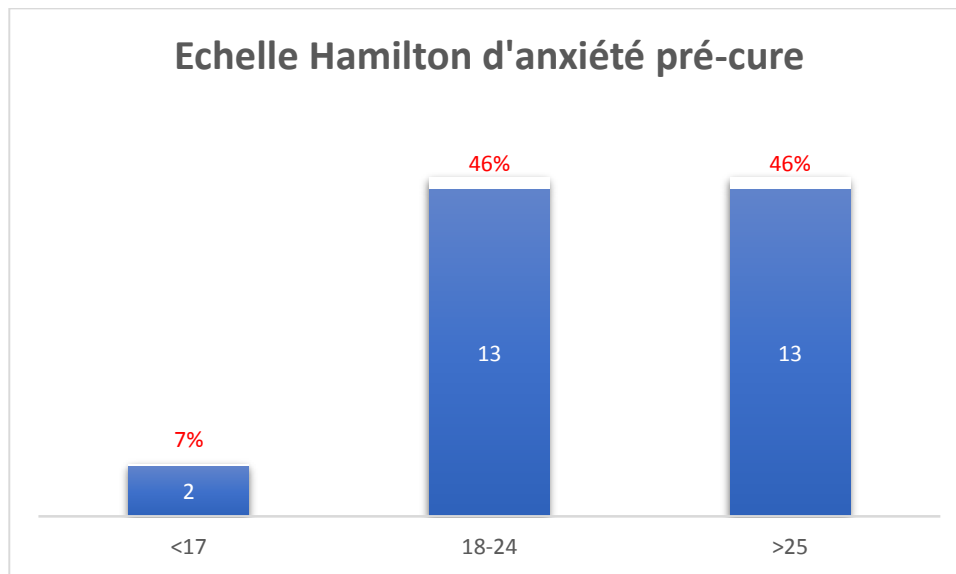


Figure 62 : Distribution des patients atteints de trouble dépressif selon l'échelle Hamilton d'anxiété pré-cure (N = 28).

En post-cure, le score total pour tous ces patients était inférieur à 34 et variait entre 7 et 34 avec un score moyen de 16.2 (+/- 5,61), ainsi tous les patients atteints de trouble dépressif ont été classés en post-cure selon l'échelle Hamilton d'anxiété comme possédant une anxiété légère.

- **Echelle SANS :**

Parmi les candidats à l'rTMS 17 patients présentaient une schizophrénie ; ainsi pour évaluer les symptômes négatifs de leur maladie, ils ont bénéficié d'une évaluation psychométrique par l'échelle SANS.

- Le score total en pré-cure variait entre 43 et 123 avec un score moyen de 79.47 (+/- 19.61).
- En post-cure, le score total post-cure était compris entre 23 et 120 avec un score moyen de 61.7 (+/- 21.06).

- **Echelle YB-OCS :**

Dans notre étude, l'échelle YB-OCS n'a été appliquée qu'aux patients diagnostiqués avec un trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et une comorbidité associée, afin d'évaluer la sévérité du TOC. (6 patients soit 11%)

Le score total en pré-cure variait entre 18 et 33 avec un score moyen de 24.83 (+/- 3.5), Ainsi les patients ont été répartis en trois catégories :

- TOC léger (score 10-18) : 1 patient (17%)
- Détresse et handicap (score 18-25) : 4 patients (67%)
- Handicap sévère (score >30) : 1 patients (17%).

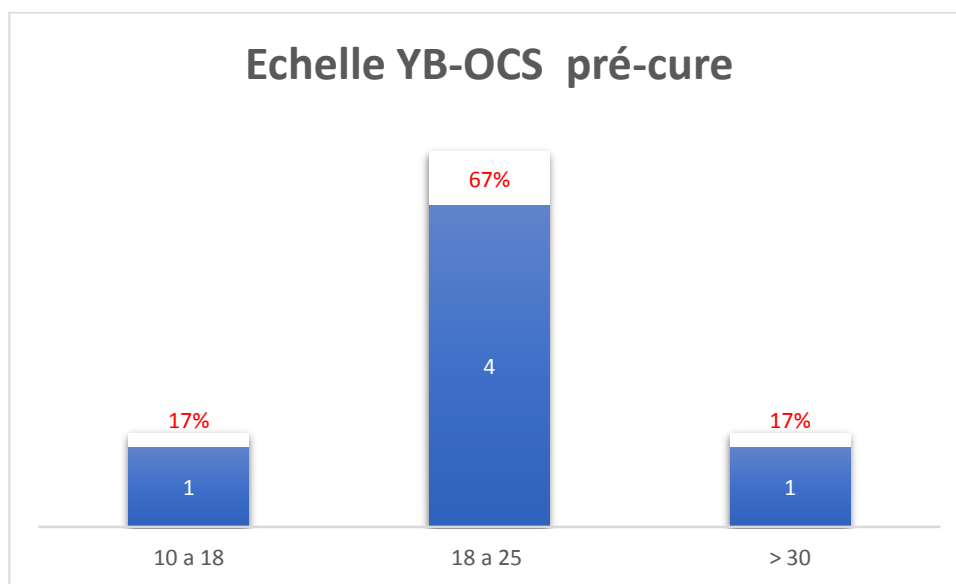


Figure 63 : Distribution des patients atteints de TOC selon l'échelle Y-BOCS en pré-cure (N = 6).

En post-cure, le score total post-cure était compris entre 16 et 33 avec un score moyen de 16.66 (+/- 8).

Ainsi les patients ont été répartis en trois catégories :

- TOC léger (score 10-18) : 3 patient (50%)

- Détresse et handicap (score 18–25) : 2 patients (33%)
- Handicap sévère (score >30) : 1 patients (17%).

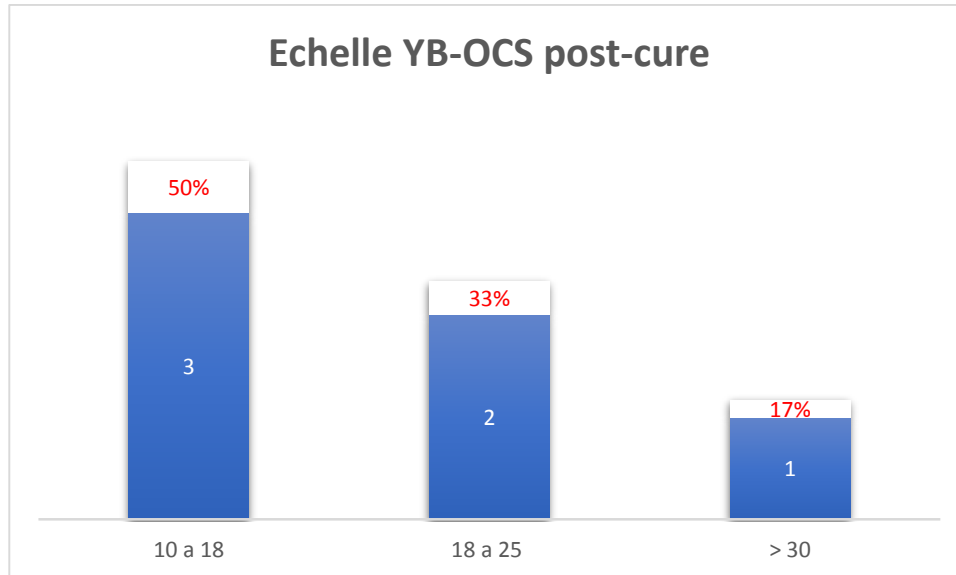


Figure 64 : Distribution des patients atteints de TOC selon l'échelle Y-BOCS en post-cure (N = 6).

• **Echelle AHRS :**

Parmi les candidats à la rTMS, 1 patients présentaient des hallucinations auditives persistantes. Ils ont bénéficié d'une évaluation psychométrique à l'aide de l'échelle AHRS.

- En pré-cure, le score total variait entre 25 et 45, avec un score moyen de $36,13 \pm 5,32$.

- En post-cure, le score total se situait entre 10 et 33, avec un score moyen de $21,93 \pm 6,05$.

Dans le cadre de notre étude, nous avons pris en charge deux cas d'addiction :

Cas 1 : Addiction à la cocaïne

Le premier cas concernait un patient souffrant d'une addiction sévère à la cocaïne. Après 20 séances de **stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)** ciblant le **cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC)**, nous avons observé des améliorations significatives sur plusieurs plans.

1. Réduction du craving :

○Le score à l'échelle **CCQ (Cocaine Craving Questionnaire)**, qui mesure l'intensité du désir compulsif de consommer de la cocaïne, est passé de **27 à 13**. Cette diminution de près de 50 % indique une réduction marquée du craving, suggérant que la rTMS a un impact direct sur les circuits neuronaux impliqués dans la dépendance.

2. Amélioration des symptômes subjectifs :

○Le score **EVA (Échelle Visuelle Analogique)** de type Likert, utilisé pour évaluer l'envie de consommer de manière subjective, a chuté de **6 à 2**. Cette baisse reflète une diminution notable de l'urgence et de la fréquence des pensées liées à la consommation.

3. Amélioration clinique globale :

○Le score à l'échelle **CGI (Clinical Global Impression)**, qui évalue la sévérité globale des symptômes, est passé de **7 à 2**. Cette amélioration indique non seulement une réduction des symptômes addictifs, mais aussi une meilleure qualité de vie et un fonctionnement global du patient.

Ces résultats suggèrent que la rTMS, en modulant l'activité du DLPFC, pourrait agir sur les circuits de récompense et de contrôle cognitif, offrant ainsi

une approche prometteuse pour les patients souffrant d'addiction à la cocaïne.

Cas 2 : Addiction à l'alcool

Le second cas portait sur un patient présentant une addiction à l'alcool. Après **10 séances de rTMS**, des progrès significatifs ont été notés, bien que le nombre de séances ait été moindre par rapport au premier cas.(10 sceances)

1. Réduction du craving et des symptômes subjectifs :

○ Le score EVA (Échelle Visuelle Analogique), mesurant l'envie de consommer de l'alcool, est passé de 8 à 2. Cette diminution importante reflète une réduction marquée du désir compulsif et une meilleure capacité du patient à résister à l'envie de boire.

2. Amélioration clinique globale :

○ Le score à l'échelle CGI (Clinical Global Impression) a également montré une amélioration, passant de 6 à 3. Cela indique une réduction significative de la sévérité des symptômes addictifs et une amélioration du bien-être général du patient.

Ces résultats, bien que préliminaires, suggèrent que la rTMS pourrait également être efficace dans le traitement de l'addiction à l'alcool. La modulation du DLPFC semble jouer un rôle clé dans la régulation des comportements addictifs, en agissant sur les circuits neuronaux impliqués dans la prise de décision et le contrôle des impulsions.

ETUDE ANALYTIQUE

Nous avons réalisé une corrélation entre les scores moyens pré-cure et les scores moyens post-cure des 7 échelles psychométriques utilisés. Ainsi, nous avons constaté une amélioration significative des patients en se référant aux scores moyens de l'échelle CGI après la cure de RTMS. Chez les patients atteints de trouble dépressif, nous avons objectivé une diminution significative des niveaux de dépression et d'anxiété (échelles de BECK et HAMILTON), avec absence d'amélioration statistiquement significative d'intentionnalité suicidaire (échelle de Beck d'intentionnalité suicidaire).

D'une part, nous avons constaté une amélioration clinique significative des hallucinations auditives après la cure de RTMS (échelle AHRs), ainsi qu'une amélioration significative des symptômes négatifs (échelle de SANS) chez les patients atteints de schizophrénie, les résultats sont détaillés dans le tableau 3.

D'autre part, nous avons constaté une amélioration significative des patients atteints de trouble obsessionnel compulsif en se référant aux scores moyens de l'échelle YBOCS après la cure de RTMS. Tableau 3

Echelles	Score moyen pré-cure(+/- écart-type)	Score moyen post-cure(+/- écart-type)	Valeur p
CGI	6,29 (+/-0,77).	3,30 (+/-1,83)	< 0,0001
BECK	22,95 (± 5,69)	13.07 (+/- 5,05).	$p < 0,0001$.
BECK d'intentionnalité suicidaire	2.19 (+/- 2.2)	2.05 (+/- 2,02)	$p \approx 0,678$
HAMILTON	24,15 (+/- 5,23)	16.2 (+/- 5,61)	<0,0001
SANS	79.47 (+/- 19.61).	61.7 (+/- 21.06)	$p \approx 0,0017$
AHRS	79.47 (+/- 19.61)	61.7 (+/- 21.06).	$p \approx 0,0017$.
YBOCS	36,13 (± 5,32)	21,93 (± 6,05)	$p \approx 0,0018$

DISCUSSION

Notre étude présente une analyse approfondie des caractéristiques sociodémographiques, des antécédents, et des résultats cliniques des patients ayant bénéficié de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). L'échantillon, composé de 56 participants, comprend une légère majorité d'hommes (54 %) et une majorité de jeunes adultes, avec une moyenne d'âge de 37,67 ans. La répartition des patients montre que 84 % résident en milieu urbain, ce qui peut refléter une meilleure accessibilité des soins dans ces régions. Sur le plan éducatif, 38 % des participants ont atteint un niveau universitaire, mais plus de la moitié d'entre eux (57 %) ont un revenu mensuel inférieur à 2000 DH, soulignant une potentielle vulnérabilité socio-économique.

Les antécédents psychiatriques sont prédominants dans la population étudiée, avec 84 % des patients présentant de tels antécédents, principalement la dépression (46 %) et la schizophrénie (27 %). De plus, 14 % des participants ont des antécédents de tentative de suicide, une donnée significative dans le contexte de troubles psychiatriques résistants. Parmi les indications de la rTMS, la dépression résistante représente 64 % des cas, suivie des hallucinations auditives à 32 %, ce qui est cohérent avec les recommandations cliniques actuelles pour cette thérapie.

Les résultats de la rTMS montrent des améliorations cliniques significatives. L'échelle CGI révèle une diminution marquée des symptômes globaux, avec un score moyen passant de 6,29 à 3,30. Cette amélioration est également observée pour la dépression, où le score de l'échelle de Beck diminue de 22,95 à 13,07, indiquant une réduction significative de la sévérité des symptômes. L'anxiété, mesurée par l'échelle de Hamilton, diminue également de manière significative, avec des scores moyens passant de 24,15 à 16,2. Pour les troubles obsessionnels compulsifs, les scores

moyens de l'échelle YBOCS montrent une amélioration notable, passant de 24,83 à 16,66, ce qui reflète une réduction de la sévérité des symptômes. Les symptômes négatifs de la schizophrénie, évalués par l'échelle SANS, et les hallucinations auditives, mesurées par l'échelle AHRS, présentent également des améliorations significatives après la cure.

Cependant, l'étude révèle une absence d'amélioration significative pour l'intentionnalité suicidaire, mesurée par l'échelle de Beck d'intentionnalité suicidaire. Ce résultat suggère que, bien que la rTMS soit efficace pour réduire les symptômes dépressifs et anxieux, elle pourrait nécessiter une combinaison avec d'autres interventions spécifiques pour aborder le risque suicidaire.

Les cas spécifiques d'addiction à la cocaïne et à l'alcool démontrent également un potentiel prometteur de la rTMS. Les scores de craving et la sévérité globale des symptômes ont significativement diminué, indiquant un impact favorable sur les circuits neuronaux impliqués dans la dépendance. Bien que ces résultats soient encourageants, ils nécessitent d'être validés par des études supplémentaires avec des échantillons plus larges.

Cette étude met en lumière l'efficacité de la rTMS pour une variété de troubles psychiatriques, en particulier la dépression résistante, les hallucinations auditives et les TOC. Elle offre également des perspectives pour des applications émergentes, comme dans le traitement des addictions.

Dans notre série, nous constatons grâce aux différentes échelles psychométriques une amélioration statistiquement significative de l'état clinique des patients après la cure De RTMS. Ce résultat est concordant avec la plupart des études de la littérature (204)(205)(206)(207)

A. Données sociodémographiques :

1. Sexe :

Dans notre étude, nous avons constaté une légère prédominance du sexe masculin : 30 hommes (54%) contre 26 femmes (46%).

Ce tableau compare la répartition des **sexes** parmi les participants de plusieurs études, y compris la nôtre.

1. Répartition équilibrée des sexes :

- **Vercammen et al. (2009)** affiche une **égalité parfaite** (50 % hommes / 50 % femmes).
- **Liang et al. (2021)** présente une répartition **relativement équilibrée** (52 % hommes / 48 % femmes), similaire à **Vida et al. (2023)** (47,5 % / 52,5 %).

2. Écarts notables :

- **Bouaziz et al. (2023)** montre un **déséquilibre important** en faveur des femmes (66 %), alors que les hommes représentent 44 % des cas.
- **Notre étude** présente une **légère prédominance masculine** (54 % hommes / 46 % femmes), ce qui la distingue légèrement des autres études.

Notre étude présente une **répartition des sexes assez équilibrée**, bien que la proportion d'hommes soit légèrement plus élevée (54 %). Cette distribution reste proche de celle observée dans **Liang et al. (2021)** et **Vida et al. (2023)**, ce qui renforce la comparabilité des résultats. Les écarts observés dans **Bouaziz et al. (2023)** pourraient refléter des spécificités méthodologiques ou des particularités de la population étudiée.

Tableau 3:Comparaison de la répartition de sexe entre notre étude et la littérature.

Etude	Nombre de cas	Homme %	Femme %
Étude de Vercammen et al. (2009) [204]	38	50%	50%
Étude Liang et al. (2021) [205]	628	52%	48%
Bouaziz et al. (2023) [206]	435	44%	66%
Vida et al. (2023) [207]	854	47,5%	52,5%
Notre étude	56	54%	46%

2.Age :

L'âge moyen de notre échantillon était de 37,54 ans, cette valeur se rapproche des résultats de la littérature [204, 205, 207]

Etude	Période d'étude	Pays	Nombre de participants	Moyenne d'âge
Vercammen et al. (2009) [204]	2009–2010	France	38	33
Liang et al. (2021) [205]	2020–2021	CHINE	698	34,1
Bouaziz et al. (2023) [206]	2015–2020	France	435	51
Vida et al. (2023) [207]	2016–2023	Hongrie	854	47,77
Notre étude	2022–2024	Maroc	56	37,54 ans

3. Statut marital :

Dans notre étude, la majorité des patients sont célibataires (52%), tandis que 38% sont mariés et 5% sont divorcés. Nos résultats sont en accord avec ceux des études Vercaman.2009[204] et de Liang et al. [205] où il y avait une prédominance des patients célibataires. Contrairement à nos résultats, les études de Bouaziz et al. [206] et de COTOVIO et al. [208] ont constaté une prédominance des patients mariés

Tableau 4:Comparaison du statut marital de notre échantillon avec celui de la littérature.

Etude Statut marital	Vercaman 2009 [204]	Liang.2021 [205]	Bouaziz.2023 [206]	COTOVIO. 2022. [208]	Notre étude
Célibataires	48%	68,2%	45,1%	49%	52%
Mariés	36,5%	28,6%	48,4%	51%	38%
Divorcés	15.5%	3,2%	6,5%	–	5%

4–Milieu de résidence :

Dans notre étude, nous avons observé que la majorité des patients proviennent d'un milieu urbain (84 %), tandis que 16 % sont issus d'un milieu rural. Ces résultats sont en accord avec l'ensemble des études citées dans la littérature.

Tableau 5:Comparaison du milieu de résidence entre notre étude et celle des études de la littérature.

Etude	Période d'étude	Pays	Nombre de participants	Milieu urbain	Milieu rural
Vercaman (209) [204]	2009-2010	France	38	60,3%	39,7%
Liang 2021 [205]	2020-2021	CHINE	698	89,3%	10,7%
Bouaziz 2023 [206]	2015-2020	France	435	88,2%	11,8%
Cotovo 2022 [208]	2000-2021	USA- Portugal	546	100%	-
Notre étude	2022-2024	Maroc	56	84%	16%

4-Profession :

Dans notre échantillon, la majorité des patients ne possédait aucune profession soit 59% contre 27% qui avaient une profession régulière et 9% étaient des étudiants .

Ces résultats sont à peu près similaires à ceux de l'étude de Cotovio et al. [208], de l'étude de Vercaman et all. [209] et de Liang et all 2021 [205].

A l'opposé, la majorité des patients (80,23%) dans l'étude de Bouaziz al. possédait une profession régulière [206].

**Tableau 6:Comparaison de l'activité professionnelle entre notre étude et les études
de la littérature.**

Etude Profession	Vercaman et al. [209]	Liang et al. [205]	Bouaziz et al. [206]	Cotovo 2022 [208]	Notre étude
Pas de profession	69,5%	52,7	19,77	62, 3	59%
Profession régulière	25,5%	47,3	80,23	27,7	27%
Etudiant	5%	–	–	10%	9%

B–Antécédents :

1)– Personnels médico–chirurgicaux et psychiatriques :

Ce tableau compare les antécédents médicaux, chirurgicaux et psychiatriques de différentes études, y compris celle que nous avons menée. Plusieurs observations peuvent être faites :

Antécédents médicaux :

Feffer et al. (2017) rapportent la prévalence la plus élevée (65 %), ce qui suggère une population avec un historique médical significatif.

En revanche, Carmi et al. (2019) et Hoffman et al. (2000) affichent des taux

beaucoup plus faibles (10 % et 12 % respectivement), montrant des différences dans les profils des échantillons étudiés.

Notre étude présente un taux intermédiaire (46 %), indiquant une population avec des antécédents médicaux notables, mais moins marqués que celle de Feffer et al.

Seule notre étude fournit une donnée sur les antécédents chirurgicaux (16 %). L'absence de cette information dans les autres études peut indiquer un manque de prise en compte de cet aspect ou une moindre pertinence dans ces recherches.

Antécédents psychiatriques : Notre étude présente le pourcentage le plus élevé (84 %), montrant une prévalence importante des troubles psychiatriques parmi les participants.

En comparaison, William et al. (2006) mentionnent seulement 7,8 %, ce qui pourrait indiquer des critères d'inclusion différents ou une population moins atteinte par des troubles psychiatriques.

Ces variations reflètent probablement des différences méthodologiques, des critères d'inclusion des patients et des contextes cliniques propres à chaque étude. Notre étude met en évidence une population avec un lourd passé psychiatrique et des antécédents médicaux notables, soulignant ainsi l'importance d'une prise en charge adaptée aux patients présentant ces caractéristiques.

**Tableau 7:Comparaison de la proportion des patients ayant des antécédent
personnels médico-chirurgicaux et psychiatriques dans notre étude avec celle des
études de la littérature.**

Etude	Antécédents médicaux	Antécédents chirurgicaux	Antécédents psychiatrique
Feffer et al.2017 [211]	65%	–	–
William et al.2006 [212]	12,3 %	–	7,8%
Hofffman et al.2000 [217]	12 %	–	–
Carmi et al.2019 [215]	10 %	–	–
Notre étude	46%	16%	84%

2)–Antécédents toxiques :

Notre étude révèle un taux d’usage de substance plus élevé (27 %) que ceux rapportés en France (12 %) et aux États-Unis (10 %). Cette différence pourrait s’expliquer par des facteurs socio-culturels, une exposition accrue ou une meilleure identification des cas. Ces résultats soulignent l'importance d’une prise en charge adaptée et de stratégies de prévention ciblées pour les patients concernés.

Etude	Période d’étude	Pays	Nombre de participants	Antécédents toxiques
Bouaziz et al.2023 [206]	2011–2013	France	435	12%
Slothema et al.2011 [218]	2007–2009	Pays bas	62	–
Hoffman et al(2000). [217]	2000	ETATS UNIS	12	10%
Notre étude	2022–2024	Maroc	56	27%

3)–Antécédents de tentative de suicide :

Notre étude au **Maroc** révèle un taux de **14 %** d'antécédents de tentative de suicide, proche de celui observé aux **États-Unis (13,73 %)** dans l'étude de **Williams et al. (2006)**. En revanche, l'étude de **Sun et al. (2018)** au **Canada** rapporte un taux nettement plus élevé (**78,2 %**), suggérant des différences méthodologiques, des critères d'inclusion spécifiques ou une plus grande vulnérabilité de la population étudiée. Ces variations soulignent l'importance d'une prise en charge adaptée aux réalités socio-culturelles de chaque pays

Etude	Période d'étude	Pays	Nombre de participants	Antécédents de tentative de suicide
Williams et al. [212]	2006	USA	62	13,73%
Sun et al.2018 [222]	2017–2018	Canada	23	78,2%
Notre étude	2022–2024	Maroc	56	14%

C)– Diagnostiques :

Ce tableau compare les diagnostics des patients inclus dans différentes études sur la RTMS.

- Le trouble dépressif caractérisé est l'indication la plus fréquente, notamment dans les études de Bouaziz (2023) (100%) et Cotovo (2022) (92,9%), tandis qu'il représente 55% des cas dans notre étude.
- La schizophrénie est étudiée uniquement dans Vercaman (2009) (100%) et représente 25% de notre échantillon.
- Le trouble bipolaire et le TOC sont minoritaires, avec respectivement 4% des patients dans notre étude.

Etudes Diagnostic	Bouaziz (2023) [206]	Cotovo (2022) [208]	Vercaman (2009) [204]	Liang (2021) [205]	Notre étude
Trouble dépressif caractérisé	100%	92,9	–	–	55%
Schizophrénie	–	–	100%	–	25%
Trouble bipolaire type I et II	–	7,1	–	–	4%
Trouble obsessionnel compulsif	–	–	–	100%	4%

D)–Indications de la RTMS :

Ce tableau compare les indications du rTMS (stimulation magnétique transcrânienne répétitive) dans différentes études, y compris la nôtre.

Analyse des résultats :

1. Dépression résistante :

- Les études de **Bouaziz (2023)** et **Cotovo (2022)** indiquent une utilisation exclusive du rTMS pour la **dépression résistante (100 % des cas)**.
- Dans notre étude, cette indication représente **64 %** des cas, suggérant une application plus diversifiée du rTMS.

2. Hallucinations auditives résistantes :

- L'étude de **Vercaman (2009)** montre une utilisation du rTMS uniquement pour cette indication (**100 % des cas**).
- Notre étude inclut également cette indication mais de manière plus restreinte (**32 % des cas**).

3. Trouble obsessionnel compulsif (TOC) :

- L'étude de **Liang (2021)** se concentre exclusivement sur cette pathologie (**100 %**).
- Notre étude prend en compte les TOC dans **5 %** des cas, illustrant une approche plus large mais moins spécifique du rTMS.

–Notre étude se distingue par une approche plus diversifiée du rTMS, appliquée non seulement à la **dépression résistante (64 %)**, mais aussi aux

hallucinations auditives résistantes (32 %) et aux TOC (5 %). Ces résultats suggèrent une exploration plus large des indications thérapeutiques du rTMS par rapport aux autres études qui se concentrent principalement sur une seule pathologie.

Etude Indications DE RTMS	Bouaziz 2023[206]	Cotovo 2022[208]	Vercaman2009[204]	Liang 2021 [205]	Notre étude
Dépression résistante	100%	100%	–	–	64%
Hallucinations auditives résistantes	–	–	100%	–	32%
Trouble obsessionnel compulsifs	–	–	–	100%	5%

E)–Résultat des échelles :

1)– Echelle de CGI:

Ce tableau compare les scores CGI pré et post-cure RTMS entre plusieurs études, incluant notre recherche au Maroc (2021–2023).

- **Amélioration significative** : Toutes les études montrent une **réduction du score CGI après RTMS**, confirmant son efficacité clinique.

<i>Etude</i>	<i>Période d'étude</i>	<i>Pays</i>	<i>Nombre de participants</i>	<i>Score moyen pré-cure</i>	<i>Score moyen postcure</i>
Harvey (2020) [209]	2019– 2020	USA	28	5,71	4,46
Hubert(2020, [210]	2020	France	20	4,38	3,19
Feffer (2017, [211]	2016– 2017	USA	40	5,82	3,25
<i>Notre étude</i>	2022– 2024	Maroc	56	6,29	3,30

• **Comparaison des scores pré-cure** : Notre étude présente le score initial le plus élevé (6,29), suggérant une sévérité plus importante des troubles avant traitement.

• **Comparaison des scores post-cure** : La baisse du CGI (–2,99 points) dans notre étude est comparable aux autres recherches, validant l'efficacité de la RTMS dans un **contexte marocain**.

Ces résultats confirment que la **RTMS améliore l'état clinique des patients**, avec une efficacité similaire aux études internationales.

2)– Echelle de Beck :

Ce tableau montre une **réduction significative du score Beck après RTMS** dans toutes les études, confirmant **son efficacité contre la dépression**.

- Notre étude affiche la plus grande amélioration (réduction de 9,88 points), suggérant une bonne réponse au traitement.
- Les études de Cotovo (2022) et William (2006) présentent des scores initiaux plus élevés, indiquant une dépression plus sévère avant RTMS.

Etude beck	Période d'étude	Pays	Nombre de participants	Score moyen pré-cure	Score moyen postcure
Cotovo (2022)	2000–2021	USA–Portug	546	29, 3	28,45
William (2006)	2006	USA	62	29,3	27,08
Notre étude	2022–2024	Maroc	56	22,95	13,07

3)–Echelle de Beck d'intentionnalité suicidaire :

Ce tableau compare les scores de l'échelle Beck d'intentionnalité suicidaire pré et post-RTMS entre plusieurs études.

- Toutes les études montrent une réduction du score post-cure, confirmant l'efficacité de la RTMS dans la diminution des pensées suicidaires.
- L'étude d'Isserles (2011) présente les scores les plus élevés, suggérant une population avec une symptomatologie plus sévère.
- Notre étude affiche une amélioration beaucoup plus modérée, mais cohérente avec les autres résultats.

Etude	Période d'étude	Pays	Nombre le participants	Score moyen pré-cure	Score moyen postcure
Sun et al.2018 [22]	2017-2018	Canada	23	9,3	4,3
Isserles (2011) [23]	2007-2009	ISRAEL	57	28,8	19,4
Notre étude	2022-2024	Maroc	56	2,19	2,05

4)-Echelle de Hamilton d'anxiété :

Ce tableau compare les scores moyens pré et post-cure RTMS dans plusieurs études.

- Toutes les études montrent une diminution significative des scores après RTMS, confirmant son efficacité.
- L'étude de Filipčić (2019) présente la plus grande amélioration (réduction de 10 points), tandis que notre étude montre une baisse de 7,95 points.
- Isserles (2011) a le score pré-cure le plus élevé (29,1), indiquant une population initialement plus symptomatique.

La RTMS est une option thérapeutique efficace, avec des résultats variables selon les populations étudiées.

Etude	Période d'étude	Pays	Nombre de patients	Score moyen pré-cure	Score moyen post-cure
Feffer(2017) [21]	2017	USA-ISR	40	21,22	13,95
Filipčić (2019) [22]	2016–2018	Croatie	228	17	7
Isserles 2011[21]	2007–2009	ISRAEL	57	29,1	25,88
Notre étude	2022–2024	Maroc	56	24,15	16,2

5)–Echelle YBOCS :

Ce tableau compare les scores moyens **pré-cure et post-cure** de différentes études évaluant l'effet d'une intervention, probablement dans un contexte psychiatrique ou neurologique.

Analyse des résultats :

Score moyen pré-cure :

- Notre étude présente le score pré-cure le plus élevé (**41,40**), bien supérieur à celui des autres études (**16,7 à 26,57**), ce qui pourrait indiquer une **sévérité plus importante** des cas étudiés.
- Les autres études affichent des scores pré-cure plus modérés, notamment **Carmi (2019) (16,7)**, qui étudie une population dans plusieurs pays (États-Unis, Israël, Canada).

Score moyen post-cure :

- Toutes les études montrent une **réduction du score après intervention**, ce qui suggère une **amélioration des patients**.
- Malgré un score initial très élevé, notre étude affiche un score post-cure de **15,80**, indiquant une amélioration significative, comparable aux autres études.

Comparaison des améliorations :

- **Notre étude** enregistre une forte réduction (**41,40 → 15,80**), ce qui pourrait suggérer une **efficacité marquée** de l'intervention malgré la sévérité initiale des cas.
- **Liang (2021)**, avec un échantillon bien plus large (**698 participants**), observe aussi une amélioration importante (**26,57 → 17,88**).
- **Carmi (2019)** et **Nauczyciel (2014)** montrent des réductions plus modestes, ce qui peut être lié à des différences méthodologiques ou à une population avec des scores initiaux plus bas.

Notre étude se distingue par un score initial très élevé, mais elle montre une **réduction marquée**, indiquant un impact significatif de l'intervention. Ces résultats confirment l'efficacité potentielle du traitement et soulignent l'importance d'adapter les interventions aux niveaux de sévérité des patients.

Etude	Période d'ét	Pays	Nombre de p	Score moyen	Score moyen p
Liang 2021 [205]	2020–2021	CHINE	698	26,57	17,88
Carmi(2019) [21]	2014–2017	Etats Un	99	16,7	13,7
Nauczyciel (201	2014	France	19	21	15,53
Notre étude	2022–2022	Maroc	28	41,40	15,80

6)–Echelle AHRS : Auditory Hallucination Rating Scale

Ce tableau compare les scores moyens pré-cure et post-cure de différentes études menées dans plusieurs pays, y compris la nôtre, permettant d'évaluer l'efficacité d'une intervention.

1. Score moyen pré-cure :

○ Notre étude affiche un score initial **extrêmement élevé (79,47)** par rapport aux autres études, où les valeurs varient entre **8,5 (Hoffman 2000)** et **36,13 (Vercaman 2009)**.

○ Cela suggère que notre population étudiée présentait une **symptomatologie bien plus sévère** au départ.

2. Score moyen post-cure :

○ Malgré la sévérité initiale, une **réduction notable** du score est observée dans **notre étude (79,47 → 61,7)**, ce qui reste cependant plus élevé que les autres études.

○ Les autres études montrent également une amélioration, mais avec des scores initiaux plus modérés et des réductions moins marquées.

3. Comparaison des réductions :

○ Vercaman (2009) et Slothema (2011) observent des baisses relativement faibles de **14,2 points (36,13 → 21,93)** et **4 points (26,6 → 22,6)**.

○ Hoffman (2000) présente la **plus faible amélioration absolue (8,5 → 6,25)**, mais son échantillon est aussi le plus petit (**12 participants**).

○ Notre étude enregistre la **plus grande réduction absolue (17,77 points)**, mais le score post-cure reste élevé, ce qui pourrait indiquer une **amélioration incomplète** ou un besoin de suivi prolongé.

Notre étude se distingue par une **gravité initiale nettement plus élevée**, mais aussi par une **amélioration marquée** après l'intervention. Cependant, le score post-cure reste plus élevé que dans les autres études, soulignant la nécessité d'un **suivi plus approfondi** pour améliorer davantage les résultats cliniques.

Etude	Période d'étude	Pays	Nombre de patients	Score moyen pré-cure	Score moyen postcure
Vercaman (2010)	2009–2010	France	38	36,13	21,93
Hoffman (2000)	2000	Etats Unis	12	8,5	6,25
Slothema (2011)	2007–2009	Pays-bas	62	26,6	22,6
Notre étude	2022–2024	Maroc	56	79,47	61,7

7)–Echelle de SANS :

Ce tableau compare les scores moyens pré et post-cure RTMS dans différentes études.

- Toutes les études montrent une amélioration des scores après RTMS, indiquant une réduction des symptômes.
- Notre étude présente le score pré-cure le plus élevé (79,47), suggérant une population avec une symptomatologie plus sévère.
- L'étude de Saba et al. (2006) affiche la plus faible réduction, tandis que Schneider (2008) et Fitzgerald (2008) montrent des diminutions plus importantes.

Etude	Période d'ét	Pays	Nombre de participants	Score moyen pré-c	Score moyen postcu
Saba et all (2006)	2004–2005	France	18	20,62	17,87
Shneider(2008) [	2007–2008	USA	51	55	41
Fitzgerald (2008)	2007	AUSTRALIE	20	55,5	38, 3
Notre étude	2022–2024	Maroc	56	79,47	61,7

La RTMS est une **option efficace**, avec des variations selon les populations et les protocoles utilisés.

F)–Effets secondaires :

Ce tableau compare les **effets secondaires de la RTMS** rapportés dans différentes études.

- Les maux de tête sont l'effet secondaire le plus fréquent, avec un taux variant de 3% (Pohar, 2019) à 25% (Filipčić, 2019).
- La somnolence est rapportée dans notre étude (13%) et dans Filipčić (6%), mais absente dans d'autres travaux.
- Les nuisances sonores et les vertiges sont moins fréquents, signalés à des taux faibles (<5%).
- Les effets secondaires de la RTMS sont **généralement légers et transitoires**, avec une prévalence variable selon les études.

Etude Effets secondaires	Filipčič (2019) [213]	ISSERLES (2011) [214]	Lefaucœur (2014) [223]	Pohar (2019) (224)	Notre étude
Maux de têtes	25%	8%	17%	3%	14%
Somnolence	6%	2%	–	–	13%
Nuisances sonores	2%	–	–	–	4%
Vertiges	–	3%	–	–	4%

POINTS FORTES ET LIMITES

DE L'ETUDE

Points forts et limites de l'étude :

❑ ***Points forts de l'étude :***

✓ Etude retrospective avec des évaluations psychométriques avant
et après la réalisation de la RTMS

✓ Utilisation de plusieurs échelles psychométriques validées

✓ Evaluations faites par des résidents en psychiatrie

✓ Première étude nationale sur la RTMS qui étudie les différentes
indications.

❑ ***Limites de l'étude :***

✓ Taille réduite de l'échantillon

✓ L'absence de suivi à long terme de la population étudiée.

PERSPECTIVES

L'étude de la **stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)** dans le cadre des troubles psychiatriques pharmacorésistants ouvre plusieurs pistes d'approfondissement pour la recherche future.

Voici quelques perspectives pour enrichir et prolonger les travaux menés dans cette thèse :

–. **Standardisation et validation des échelles psychométriques en contexte local**

- La majorité des échelles utilisées (HDRS, BDI, AHRs, Y-BOCS, CGI, SANS, etc.) ont été conçues et validées dans des contextes occidentaux.

- Une **adaptation culturelle et linguistique** au contexte marocain permettrait d'assurer une meilleure sensibilité des outils psychométriques à la symptomatologie des patients locaux.

- La validation de ces échelles par des **études de fiabilité et de validité** en population marocaine garantirait une meilleure reproductibilité des résultats.

–. **Suivi longitudinal des patients traités par rTMS**

- La majorité des études évaluent l'effet de la rTMS à **court terme** (quelques semaines après la cure).

- Un **suivi longitudinal (6 mois, 1 an ou plus)** à l'aide des échelles psychométriques permettrait d'évaluer la **durabilité des effets** et la nécessité d'éventuels rappels thérapeutiques.

- L'utilisation du **CGI (Clinical Global Impression Scale)** et du **BDI (Beck Depression Inventory)** sur le long terme permettrait d'affiner les indications et de personnaliser les protocoles.

–. **Étude des effets secondaires et de la tolérance à la rTMS**

- L'évaluation des **effets secondaires** à l'aide de questionnaires spécifiques post-traitement pourrait aider à anticiper les **facteurs de mauvaise tolérance**.

- L'utilisation d'une **échelle analogique visuelle (EVA)** pour évaluer la gêne ressentie lors des séances pourrait être intégrée aux études futures.

- . **Application de l'intelligence artificielle et du big data dans l'analyse psychométrique**

- L'analyse des réponses aux **échelles psychométriques via des algorithmes d'apprentissage automatique** pourrait permettre de mieux identifier les **profils de patients répondeurs à la rTMS**.

La création d'un **modèle prédictif basé sur les résultats psychométriques** aiderait à orienter les indications thérapeutiques.

CONCLUSION

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) s'impose progressivement comme une approche thérapeutique novatrice et prometteuse dans le traitement de divers troubles psychiatriques et neurologiques résistants. À travers cette thèse, nous avons exploré son efficacité, sa tolérance, et ses mécanismes d'action dans des indications cliniques variées, notamment la dépression résistante, les hallucinations auditives, et les addictions.

Les résultats obtenus dans notre étude confirment que la rTMS, lorsqu'elle est appliquée avec des protocoles standardisés et ciblés, induit des améliorations cliniques significatives. Dans le traitement de la dépression résistante, elle a permis une réduction marquée des symptômes dépressifs, mesurée par des échelles psychométriques telles que l'échelle de Beck. Les résultats obtenus pour les hallucinations auditives et les troubles addictifs, en particulier l'addiction à l'alcool et à la cocaïne, soulignent également son potentiel à moduler les circuits cérébraux impliqués dans le craving et les comportements compulsifs.

Cette thèse a également permis de mettre en évidence l'importance de l'adaptation des paramètres de stimulation et des outils d'évaluation psychométrique selon les indications cliniques. Les différences entre les échelles utilisées (AHRS, SANS, HAM-D, BDI, CCQ) illustrent la nécessité de sélectionner des outils adaptés pour capturer les dimensions spécifiques des troubles ciblés. Par ailleurs, la rTMS a montré un excellent profil de tolérance, avec des effets secondaires mineurs et transitoires, renforçant son potentiel en tant qu'option thérapeutique sûre.

Cependant, certaines limites ont été identifiées, notamment l'absence de suivi à long terme pour évaluer la durabilité des effets et le risque de rechute. De plus, l'hétérogénéité des protocoles dans la littérature souligne le besoin de standardisation pour optimiser les résultats et améliorer la comparabilité des études.

Cette thèse confirme que la rTMS représente une avancée majeure dans le domaine des neurosciences cliniques, offrant une alternative efficace et bien tolérée pour les patients souffrant de troubles psychiatriques résistants. Néanmoins, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour affiner les paramètres de stimulation, personnaliser les traitements et explorer de nouvelles indications cliniques. L'avenir de la rTMS repose sur son intégration dans des protocoles multidisciplinaires, associant thérapies pharmacologiques, psychothérapeutiques, et interventions neuromodulatrices, pour répondre aux besoins spécifiques de chaque patient.

RESUMES

RESUME

Introduction :

Développée depuis le milieu des années 1980, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique de stimulation cérébrale non invasive basée sur le principe de l'induction d'un courant électrique au moyen d'une source électromagnétique. À travers la modulation de différents paramètres, certains procédés pouvant modifier le fonctionnement cortical ont émergé, tels que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). Cette dernière présente actuellement un intérêt en psychiatrie en tant qu'alternative thérapeutique non invasive à des pathologies pharmaco-résistantes.

Objectifs :

Ce travail de thèse doctorale vise à décrire le profil des patients candidats à la RTMS, préciser les différentes indications retenues pour la RTMS, décrire les paramètres, incidents, et effets secondaires de cette technique de neurostimulation, et à évaluer son efficacité thérapeutique.

Méthodologie :

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique auprès des patients atteints de troubles psychiatriques selon le DSM-5, chez qui l'indication de la stimulation magnétique transcrânienne a été retenue après un staff médical.

L'étude était étalée sur 3 ans de 2022 à 2024. Durant cette période, 56 patients ont bénéficié d'une cure de RTMS, dont 5 étaient hospitalisés au service de psychiatrie de Fès et 51 étaient suivis en ambulatoire.

Chaque patient était évalué à l'aide de trois fiches : une fiche pré-cure, une fiche post-cure, une fiche des paramètres de stimulation, et 7 échelles psychométriques :

On a utilisé CGI (clinical global impression) pour tous les patients.

Pour la dépression échelle de Beck (inventaire de dépression de Beck), pour l'anxiété on a utilisé l'échelle de HAMILTON, pour évaluer l'intentionnalité suicidaire on a utilisé l'échelle de Beck d'intentionnalité suicidaire (Echelle d'intentionnalité suicidaire de Beck & Pierce) pour les hallucinations négatives résistantes chez les schizophrènes on a utilisé l'échelle de Auditory Hallucination Rating Scale (AHRS), pour les symptômes négatifs on a utilisé l'échelle SANS (Scale for the assessment of negative symptoms), pour le trouble obsessionnel compulsif YBOCS (Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-scale),

Les données des fiches d'exploitation ont été traitées par le logiciel SPSS version 25, qui nous a permis l'obtention des résultats descriptifs et analytiques de la population étudiée.

Résultats :

-Les résultats obtenus montrent une prédominance du sexe masculin : hommes (54%) et femmes (46%) avec une moyenne d'âge de $37,67 \pm 13,38$.

-La majorité des patients sont célibataires, soit 82,1% (N=23) de la population étudiée. La plupart des patients sont issus d'un milieu urbain (84%, N=47), et 38% (N=21) des patients avaient un niveau d'étude universitaire.

-Nous avons constaté également la prédominance des patients sans profession (59%, N=33), et du revenu mensuel faible (57%, N=32).

Parmi tous les patients, 46% (N=26) avaient un antécédent médical, 16% (N=9) étaient opérés, 84% (N=47) avaient des antécédents psychiatriques, 27% (N=15) consommaient des substances toxiques, 37% (N=22) possédaient des antécédents familiaux psychiatriques, et 14 % (N=8) avaient fait des tentatives de suicide.

La grande majorité de notre échantillon (91%, N=51) n'a jamais bénéficié d'une cure de RTMS.

Les diagnostics retenus dans notre échantillon étaient le trouble dépressif caractérisé (55%, N=31), le la schizophrénie(25%, N=14), le trouble schizo-affectif (4%, N=2), le trouble bipolaire type2(4%, N=2), le trouble bipolaire type 1 (2%, N=1) ,le trouble obsessionnel compulsif (4%,N=2),dépression à caractères psychotiques(4% ,N=2),trouble lié à l'usage de substances (4%,N=2),syndrome de Gilles de la Tourette (2%,N=1),Trouble somatoforme (2%,N=1)

Dans notre série, nous avons traité 2 cas de trouble addictif de manière isolée , le premier est à propos l'addiction au cocaïne et le deuxième à propos l'addiction à l'alcool .

Pour le traitement antérieur, 82% (N=46) étaient sous association de plusieurs psychotropes.

L'indication principale à la cure de RTMS chez 64% (N=36) des patients était la dépression résistante aux traitements médicamenteux, suivie des hallucinations auditives (32%, N=18).

Dans notre étude, nous avons utilisé les basses fréquences pour 26 patients, soit 46 %, et les hautes fréquences pour 30 patients, soit 54 %. Le nombre de séances variait entre 5 et 35, avec 30 séances étant le nombre le plus constant chez nos patients. nous avons constaté que la région préfrontale gauche était la zone de stimulation la plus utilisée, chez 39 patients, soit 70 %, suivie de la région temporale, chez 15 patients, soit 27 %, nous avons utilisé différents seuils moteurs pour induire une contraction musculaire du pouce controlatéral, allant de 30 à 52, avec un seuil moteur de 37 étant le plus utilisé, chez 22 patients, soit 40 % des cas.

Par ailleurs, les séances de rTMS utilisées chez nos patients se sont déroulées sans aucun incident.

37 patients, soit 66 % des cas, n'ont présenté aucun effet secondaire. 19 patients, représentant 34 % des cas, ont présenté des effets secondaires.

Le score moyen pré-cure de l'échelle CGI (clinical global impression) était $6,07 \pm 0,60$ en comparaison avec $3,30 \pm 1,42$ en post-cure.

Le score moyen de l'échelle de Beck (inventaire de dépression de Beck) de dépression était $22,95 \pm 5,69$ en pré-cure et $13,07 \pm 5,05$ en postcure, tandis

que le score moyen de l'échelle de Beck d'intentionnalité suicidaire était $2,19 \pm 2,2$ en pré-cure en comparaison avec $2,05 \pm 2,02$ en post-cure.

Le score moyen de l'échelle Hamilton d'anxiété était $24,15 \pm 5,23$ en pré-cure et $16,2 \pm 5,61$ en post-cure.

Le score moyen de l'échelle AHRs(Auditory Hallucination Rating Scale) était $79,47 \pm 19,61$ en pré-cure et $61,7 \pm 21,06$ en post-cure.

Le score moyen de l'échelle SANS(Scale for the assessment of negative symptoms) était $79,47 \pm 19,61$ en pré-cure et $61,7 \pm 21,06$ en post-cure ,

tandis que le score moyen de l'échelle YBOCS (Yale-Brown-Obsessive-Compulsive-scale) correspondait à $36,13 \pm 5,32$ en pré-cure et à $21,93 \pm 6,05$ en post-cure.

Nous avons réalisé une corrélation entre ces scores moyens pré-cure et postcure des sept échelles psychométriques utilisées, ce qui nous a permis de constater une amélioration significative de l'état clinique des patients. Ainsi, nous avons objectivé une diminution significative de la sévérité des symptômes dépressifs ($p = 0,0001$) chez les patients souffrant de trouble dépressif caractérisé ou ayant une comorbidité de dépression en plus d'une amélioration significative des symptômes d'anxiété($p < 0,0001$). la diminution de l'intentionnalité suicidaire chez ces patients n'était pas statistiquement significative ($p = 0,678$).

On a noté une amélioration des symptômes de TOC en post-cure ($p \approx 0,0018$).

D'autre part, nous avons objectivé une amélioration clinique significative des hallucinations auditives après la cure de rtms ($p = 0,0017$), ainsi qu'une amélioration importante des symptômes négatifs et des symptômes psychotiques chez les patients ($p \approx 0,0017$) atteints de schizophrénie .

La RTMS était également efficace dans le traitement du trouble addictif , avec amélioration du craving chez 2 malades .

Conclusion :

La RTMS apparaît aujourd'hui comme un nouvel outil thérapeutique potentiel dans plusieurs pathologies neurologiques et psychiatriques. Dans certaines d'entre elles son efficacité est aujourd'hui attestée par un nombre important d'études. Cependant son utilisation pratique est encore limitée, non par son acceptabilité, mais par la faible durée de son effet ou par son caractère inconstant d'un sujet à l'autre. Bien qu'il soit nécessaire de pouvoir confirmer cette efficacité dans des essais menés sur de plus grands groupes de patients, certaines modifications de la technique de stimulation sembleraient dès aujourd'hui utiles à explorer afin de pouvoir, dans l'avenir, optimiser l'effet thérapeutique obtenu chez chacun des sujets traités. Ce travail de thèse a permis d'appuyer le constat que l'utilisation de la RTMS en psychiatrie associe l'efficacité et l'innocuité chez des patients souffrant de troubles psychiatriques sévères.

SUMMARY

Introduction:

Developed since the mid-1980s, **transcranial magnetic stimulation (TMS)** is a **non-invasive brain stimulation technique** based on the principle of inducing an **electric current** using an **electromagnetic source**. By modulating different parameters, certain procedures capable of modifying **cortical function** have emerged, such as **repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)**. This technique is currently of interest in **psychiatry** as a **non-invasive therapeutic alternative** for **treatment-resistant disorders**.

Objectives:

This doctoral research aims to **describe the profile of patients** eligible for **rTMS**, specify the **clinical indications** for its use, examine the **parameters, incidents, and side effects** associated with this **neurostimulation technique**, and evaluate its **therapeutic effectiveness**.

Methodology:

This is a **retrospective descriptive and analytical study** conducted on **patients diagnosed with psychiatric disorders** according to the **DSM-5**, for whom **rTMS treatment was recommended** after a medical staff consultation.

The study was conducted **over a three-year period (2022–2024)**. During this period, **56 patients** underwent **rTMS therapy**, of whom **5 were hospitalized** in the **psychiatry department of Fez**, while **51 were treated as outpatients**.

Each patient was assessed using **three evaluation forms** and **seven psychometric scales**, including:

- **Clinical Global Impression (CGI)** scale for all patients.
- **Beck Depression Inventory (BDI)** for depression.
- **Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)** for anxiety.
- **Beck Suicide Intent Scale (BSS)** for suicidal intent.
- **Auditory Hallucination Rating Scale (AHRS)** for persistent auditory hallucinations in schizophrenic patients.
- **Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)** for negative symptoms in schizophrenia.
- **Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (Y–BOCS)** for obsessive–compulsive disorder.

Data were processed using **SPSS software (version 25)** to generate **descriptive and analytical results** for the study population.

Results:

- The findings reveal a **male predominance (54%)** compared to females (46%), with an **average age of 37.67 ± 13.38 years**.
- Most patients were **single (82.1%)**, lived in an **urban environment (84%)**, and **38% had a university education**.
- **59% of patients were unemployed**, and **57% had a low monthly income**.
- **46% of patients had medical history**, **16% had undergone surgery**, and **84% had psychiatric history**.

- 27% had a history of substance use, 37% had a family history of psychiatric disorders, and 14% had attempted suicide.

Diagnoses included in the study:

- Major depressive disorder (55%)
- Schizophrenia (25%)
- Schizoaffective disorder (4%)
- Bipolar disorder type 1 (2%) and type 2 (4%)
- Obsessive–compulsive disorder (OCD) (4%)
- Psychotic depression (4%)
- Substance use disorder (4%)
- Gilles de la Tourette syndrome (2%)
- Somatoform disorder (2%)

Two cases of addiction were treated separately:

- Cocaine addiction
- Alcohol addiction

Details of rTMS therapy:

- The main indication for rTMS treatment in 64% of patients was treatment-resistant depression, followed by auditory hallucinations (32%).
- Low-frequency rTMS was used in 46% of cases, while high-frequency rTMS was used in 54%.

- The number of sessions ranged from 5 to 35, with 30 sessions being the most frequent protocol.
- The left prefrontal cortex was the most frequently targeted area (70%), followed by the temporal region (27%).

Clinical outcomes:

- No incidents were reported during rTMS sessions.
- 66% of patients experienced no side effects, while 34% reported mild side effects.
- Psychometric evaluations showed significant improvements post-treatment, particularly in:
 - Depressive symptoms ($p = 0.0001$)
 - Anxiety symptoms ($p < 0.0001$)
 - Obsessive-compulsive disorder symptoms ($p = 0.0018$)
 - Auditory hallucinations ($p = 0.0017$)
 - Negative symptoms and psychotic symptoms in schizophrenia ($p = 0.0017$)

Conclusion:

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is emerging as a promising therapeutic tool for various neurological and psychiatric disorders. While its efficacy is well-documented in many studies, its practical application remains limited due to the short duration of its effects or inconsistent responses among patients. This study confirms that rTMS is both effective and safe in

treating patients with **severe psychiatric disorders**. Further research with **larger patient cohorts** is needed to **optimize stimulation techniques** and enhance **therapeutic outcomes**.

المخلص

المقدمة:

تم تطوير التحفيز المغناطيسي عبر الجمجمة (TMS) منذ منتصف الثمانينات، وهو تقنية تحفيز دماغي غير جراحية تعتمد على مبدأ إحداث تيار كهربائي باستخدام مصدر كهرومغناطيسي. من خلال تعديل عدة معايير، ظهرت إجراءات يمكنها تعديل وظائف القشرة الدماغية، مثل التحفيز المغناطيسي المتكرر (rTMS)، والذي يُعتبر حاليًا خيارًا علاجيًا غير جراحي للاضطرابات النفسية المقاومة للعلاج الدوائي.

الأهداف:

يهدف هذا العمل إلى توصيف المرضى المرشحين للعلاج بـ rTMS، وتحديد المؤشرات السريرية لاستخدامه، بالإضافة إلى وصف المعايير والإجراءات والآثار الجانبية لهذه التقنية العصبية، وتقييم فعاليتها العلاجية.

المنهجية:

تم إجراء دراسة استرجاعية وصفية وتحليلية على المرضى الذين تم تشخيصهم باضطرابات نفسية وفقًا لـ DSM-5، والذين تقرر علاجهم بالتحفيز المغناطيسي المتكرر بعد موافقة الفريق الطبي.

شملت الدراسة فترة ثلاث سنوات (2022-2024)، وخضع خلالها 56 مريضًا لجلسات rTMS، منهم 5 مرضى كانوا مقيمين في مستشفى الأمراض النفسية بفاس، بينما 51 مريضًا تلقوا العلاج في العيادات الخارجية.

تم تقييم كل مريض باستخدام ثلاث استمارات تقييم و 7 مقاييس نفسية، من بينها:

- مقياس الانطباع السريري العام (CGI) لجميع المرضى.
- مقياس بيك للاكتئاب (BDI) لتقييم الاكتئاب.
- مقياس هاميلتون للقلق (HARS) لتقييم القلق.
- مقياس بيك لنوايا الانتحار (BSS) لتقييم ميول الانتحار.
- مقياس تقييم الهلوسات السمعية (AHRs) لدى مرضى الفصام.

- مقياس تقييم الأعراض السلبية (SANS) لتقييم الأعراض السلبية لدى مرضى الفصام.
- مقياس ييل براون للوسواس القهري (Y-BOCS) لتقييم الوسواس القهري.
- تم تحليل البيانات باستخدام برنامج (SPSS الإصدار 25) لاستخراج النتائج الوصفية والتحليلية.

النتائج:

- أظهرت النتائج غلبة الذكور (54%) مقارنة بالإناث (46%)، بمتوسط عمر 37.67 ± 13.38 عامًا.
- كان معظم المرضى عازبين (82.1%)، ومن بيئة حضرية (84%)، بينما 38% منهم حاصلون على تعليم جامعي.
- كانت نسبة المرضى غير العاملين (59%)، وذوي الدخل المنخفض (57%) مرتفعة.
- كان لدى 46% من المرضى سوابق طبية، و16% أجروا عمليات جراحية، و84% لديهم تاريخ مرضي نفسي، بينما 27% لديهم تاريخ من تعاطي المواد المخدرة.
- 14% من المرضى قاموا بمحاولات انتحار سابقة، و37% لديهم تاريخ عائلي لاضطرابات نفسية.

الأمراض النفسية المشمولة في الدراسة:

- الاكتئاب المقاوم للعلاج (55%)
- الفصام (25%)
- الاضطراب الفصامي العاطفي (4%)
- اضطراب ثنائي القطب النوع الأول (2%) والثاني (4%)
- الوسواس القهري (4%)
- الاكتئاب المصحوب بأعراض ذهانية (4%)
- الاضطراب المرتبط بتعاطي المواد المخدرة (4%)
- متلازمة توريت (2%)
- الاضطرابات الجسدية الشكل (2%)

تم علاج حالتين من الإدمان بشكل فردي:

- إدمان الكوكايين
- إدمان الكحول

تفاصيل العلاج بـ rTMS:

- 64% من المرضى تلقوا العلاج بسبب الاكتئاب المقاوم للعلاج الدوائي.
- استخدمت الترددات المنخفضة في 46% من الحالات والترددات العالية في 54%.
- تراوح عدد الجلسات بين 5 إلى 35، مع تركيز على 30 جلسة كمتوسط عام.
- كانت المنطقة الجبهية اليسرى أكثر المناطق تحفيزًا (70%)، تليها المنطقة الصدغية (27%).

النتائج السريرية:

- لم يُسجل أي حوادث أثناء الجلسات.
- 66% من المرضى لم يظهروا أي آثار جانبية، بينما 34% واجهوا آثارًا جانبية طفيفة.
- أظهرت المقاييس النفسية تحسنًا واضحًا بعد العلاج، خاصة في:
 - أعراض الاكتئاب ($p = 0.0001$)
 - أعراض القلق ($p < 0.0001$)
 - أعراض الوسواس القهري ($p = 0.0018$)
 - تحسن الهلوسات السمعية ($p = 0.0017$)
 - تحسن الأعراض السلبية لدى مرضى الفصام ($p = 0.0017$)

الاستنتاج:

يُظهر التحفيز المغناطيسي المتكرر (rTMS) إمكانات علاجية واعدة في معالجة الاضطرابات النفسية والعصبية، خاصة الاكتئاب المقاوم للعلاج، الوسواس القهري، والفصام. ورغم أن فعاليته مثبتة في العديد من الدراسات، إلا أن استخدامه لا يزال محدودًا بسبب مدة التأثير القصيرة أو استجابته غير المتسقة بين المرضى. تؤكد هذه الدراسة أن rTMS يُعد خيارًا علاجيًا فعالًا وآمنًا، مما يستدعي دراسات إضافية على نطاق أوسع لتحسين تقنياته وتعزيز تأثيره العلاجي.

ANNEXES

ANNEXE 1 : fiche pré-cure

Fiche d'exploitation

Données sociodémographiques et biographiques :

Nom et Prénom:.....

Téléphone :

N° Dossier : IP : automatique

Sexe : automatique

Milieu : Urbain ☐ Rural ☐ Ville de résidence: automatique

Profession : Régulière ☐ Irrégulière ☐ Pas de profession ☐

Si Profession, laquelle:

..... Statut marital : Marié(e) ☐ Divorcé(e) ☐

Veuf (ve) ☐ Célibataire ☐

Médecin Traitant :

..... Médecin référent :

Patient : Hospitalisé ☐ Externe ☐ Revenu mensuel : <2000 DH

2000–5000 DH

5000–10000 DH

>10000 DH

Revenu mensuel des parents : <2000 DH	☐
2000–5000 DH	☐
5000–10000 DH	☐
>10000 DH	☐
Niveau d'étude : Primaire Secondaire Lycée	☐
Universitaire	☐
	☐
	☐

ATCD d'une cure de rTMS : Oui ☒ Non ☐

Si Oui : Incidents :

.....

.....

.....

..... Effets secondaires :

.....

.....

.....

Antécédents du patient :

ATCD	Oui	Non	Nature
Médicaux			
Chirurgicaux			

Psychiatriques			
Familiaux Psychiatriques			

Usage de substances toxiques :

Substance	Durée de la consommation	Sevrage : Oui ☐ Non ☐ Depuis :	Nombre d'années de consommation
Tabac			
Cannabis			
Alcool			
Héroïne			
Amphétamines			
Anxiolytiques			
Antalgiques			

ATCDs de Tentatives de suicide : Oui ☐ Non ☐

Si oui, nombre de TS :

.....

Traitements Antérieurs (molécules, posologies maximales) :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Nombre des hospitalisations :

.....

.....

Diagnostic (selon la DSM V) :

.....

.....

Comorbidités :

.....
.....

Caractéristiques de la maladie :

- Age de début de la maladie :
- Durée totale de la maladie :
- Durée totale de la maladie non traitée :
- Durée de l'épisode actuel :

Indication de la RTMS :

.....
.....

Contre-indications :

- Implants cochléaires :.....
- Implants de neurostimulation :.....
- Epilepsie (Malade non suivi / non stabilisé) :.....
- Enfants de <2ans :.....

Technique de stimulation :

Type de protocole :

Frequence :

Durée de stimulation :

Nombre de sceances :

Site de stimulation :

Seuil moteur :

Traitement médicamenteux prévu en association avec la RTMS
(molecules /posologies) :

.....

.....

.....

Consentement :

Patient Famille Tuteur.....

Echelles	Score Pré-RTMS
Clinical Global Impression (CGI)	
Beck (Depression)	
AHRS (Hallucination)	
SANS (Schizophrénie)	
YBOCS (TOC)	
Hamilton (Anxiété)	
EVA (CRAVING)	
CCQ (cocaine craving)	

questionnaire)	
----------------	--

Annexe 2 : Fiche post cure

- Date de début de RTMS :
- Date de la dernière séance de la RTMS :
- Nombre de séances :
- Fréquence ;
- Durée de stimulation :
- Site de stimulation :
- Seuil moteur :

Effets secondaires :

- Maux de tête :
- Somnolence et /ou Fatigue :
- Nuisances sonores :
- Epilepsies (Malade non stabilisés /non suivi)
- Autres : (Précisez)

Evolution constatée après la fin des séances :

Bénéfice maximal.....

Réponse partielle ou absente

Refus de RTMS

Autres (Préciser) :

Echelles	Score pré RTMS	Score post RTMS
Clinical Global Impression (CGI)		
Beck (depression)		
AHRS (Hallucination)		
SANS (schizophrénie)		
Hamilton (Anxiété)		
YBOCS (TOC)		
EVA (craving)		
CCQ (cocaine craving questionnaire)		

Annexe 3 : fiche des paramètres

- Date de début de RTMS :
- Date de la dernière séance de la RTMS :
 - Nombre de séances :
 - Fréquence ;
 - Durée de stimulation :
 - Site de stimulation :
 - Seuil moteur

Annexe 4 : Echelle CGI pré-cure

Echelle CGI gravité (CGI : Clinical Global Impression)	
<i>Avec la « CGI Severity Scale », le médecin évalue avec une échelle de sept points la gravité de l'état clinique du patient.</i>	
En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité de l'état clinique du patient ?	
• 0	Non évalué
• 1	Normal, pas du tout malade
• 2	A la limite
• 3	Légèrement malade
• 4	Modérément malade
• 5	Manifestement malade
• 6	Gravement malade
• 7	Parmi les patients les plus malades

Annexe 5 : Echelle CGI post-cure

Echelle CGI d'amélioration (CGI : Clinical Global Impression)

Avec l'échelle Clinical Global Impression (CGI), le médecin évalue sur une échelle de sept points l'amélioration de l'état clinique du patient consécutive à un traitement.

Évaluez l'amélioration totale du patient, qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

- 0 Non évalué
- 1 Très fortement amélioré
- 2 Fortement amélioré
- 3 Légèrement amélioré
- 4 Pas de changement
- 5 Légèrement aggravé
- 6 Fortement aggravé
- 7 Très fortement aggravé

Annexe 6 : Echelle de beck :

Nom :

Date :

Testeur :

A

- 0. Je ne me sens pas triste
- 1. Je me sens cafardeux ou triste
- 2. Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
- 3. Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

B

- 0. Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
- 1. J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
- 2. Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
- 3. Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

C

- 0. Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
- 1. J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens

2. Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
3. J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

D

0. Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
1. Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
2. Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
3. Je suis mécontent de tout

E

0. Je ne me sens pas coupable
1. Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
2. Je me sens coupable
3. Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

F

- 0. Je ne suis pas déçu par moi-même
- 1. Je suis déçu par moi-même
- 2. Je me dégoûte moi-même
- 3. Je me hais

G

- 0. Je ne pense pas à me faire du mal
- 1. Je pense que la mort me libérerait
- 2. J'ai des plans précis pour me suicider
- 3. Si je le pouvais, je me tuerais

H

- 0. Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1. Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2. J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3. J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

I

0. Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume

1. J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision

2. J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions

3. Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

J

0. Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant

1. J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux

2. J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon
apparence physique qui me fait paraître disgracieux

3. J'ai l'impression d'être laid et repoussant

K

0. Je travaille aussi facilement qu'auparavant

1. Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire
quelque chose

2. Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce
soit

3. Je suis incapable de faire le moindre travail

L

0. Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
1. Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
2. Faire quoi que ce soit me fatigue
3. Je suis incapable de faire le moindre travail

M

0. Mon appétit est toujours aussi bon
1. Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
2. Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
3. Je n'ai plus du tout d'appétit

Résultats :

Le score varie de 0 à 39. 0 à 3 : pas de dépression 4 à 7 : dépression
légère
8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée 16 et plus :
dépression sévère

Annexe 7 : Echelle de Beck d'intentionnalité suicidaire (SIS)

Hétéro-évaluation Applicable aux suicidants (12 items)

Date :

Nom : Prénom :

Date de naissance : Examineur : Score :

Score	Intentionnalité
0 à 3	Intentionnalité faible
4 à 10	Intentionnalité moyenne
11 à 25	Intentionnalité forte

I : CIRCONSTANCES OBJECTIVES LIÉES A LA TENTATIVE DE SUICIDE

1 – Isolement

- Quelqu'un de présent : 0
- Une personne est proche ou en contact visuel ou vocal (téléphone par exemple) : 1
- Isolement total (personne à proximité, pas de contact visuel ou vocal : 2

2 – Moment choisi

- Intervention probable : 0
- Intervention improbable : 1
- Intervention très improbable : 2

3 – Précautions prises contre la découverte et/ou l'intervention d'autrui

- Aucune précaution prise : 0
- Précautions passives (telles qu'éviter les autres sans empêcher leur intervention : Seul dans sa chambre, porte non fermée à clé) : 1
- Précautions actives (porte fermée à clé...) : 2

4 – Appel à l'aide pendant ou après la tentative

- a averti de son geste, une personne pouvant le secourir : 0
- A contacté quelqu'un sans l'avertir spécialement de son geste : 1
- N'a contacté ou averti personne : 2

5 – Dispositions anticipant la mort (actes préparatoires, par exemple :

Testament, cadeaux, assurance vie...)

- Aucune : 0
- A pris quelques dispositions ou a pensé les prendre : 1
- A pris toutes ses dispositions ou a fait des plans définitifs : 2

6 – Lettre d'adieu

- Pas de lettre : 0
- Lettre écrite mais déchirée ou jetée : 1
- Présence d'une lettre : 2

II – PROPOS RAPPORTES PAR LE PATIENT

1 – Appréciation de la létalité du geste par le patient

- Pensait que son geste ne le tuerait pas : 0
- N'était pas sûr que son geste le tuerait : 1
- Était sûr que son geste le tuerait : 2

2 – Intention de mort

- Ne voulait pas mourir : 0
- Incertain ou mélange des 2 : 1
- Voulait mourir : 2

3 – Préméditation

- Aucune, geste impulsif : 0

- Suicide envisagé moins d'une heure avant la tentative : 1
- Suicide envisagé moins d'un jour avant la tentative : 2
- Suicide envisagé plus d'un jour après la tentative : 3

4 – Position actuelle vis-à-vis de la tentative

- Patient heureux de s'en être sorti : 0
- Patient incertain ou mélange des 2 : 1
- Patient désolé d'avoir survécu : 2

III– DANGÉROSITÉ

1 – Issue prévisible (selon le patient) dans les circonstances du scénario choisi (Exemple : Si quelqu'un n'était pas venu lui porter secours ?)

- Issue favorable certaine : 0
- Mort improbable : 1
- Mort probable ou certaine : 2

2 – La mort serait-elle survenue en l'absence d'intervention médicale ?

- Non : 0
- Incertain : 1
- Oui : 2

Annexe 8 : Echelle d'anxiété de Hamilton

1. Humeur anxieuse

Cet item couvre la condition émotionnelle d'incertitude devant le futur, allant de l'inquiétude, l'irritabilité, ainsi que de l'appréhension à un effroi irrésistible.

- 0 – Le/la patient(e) ne se sent ni plus ni moins sûr(e) de lui/d'elle et n'est ni plus ni moins irritable que d'habitude.
- 1 – Que le/la patient(e) soit plus irritable ou se sente moins sûr(e) de lui/d'elle que d'habitude est peu clair.
- 2 – Le/la patient (e) exprime plus clairement qu'il/elle est dans un état d'anxiété, d'appréhension ou d'irritabilité, qui peut lui sembler difficile à contrôler. Néanmoins, l'inquiétude touche des préoccupations mineures et ceci reste sans influence sur la vie quotidienne du/de la patient(e).
- 3 – Quelques fois, l'anxiété ou le sentiment d'insécurité sont plus difficiles à contrôler car l'inquiétude porte sur des blessures graves ou des menaces qui pourraient arriver dans le futur. Il est arrivé que cela interfère avec la vie quotidienne du/de la patient(e).
- 4 – Le sentiment d'effroi est présent si souvent qu'il interfère de manière

marquée avec la vie quotidienne du/de la patient(e).

2. Tension nerveuse

Cet item inclut l'incapacité à se détendre, la nervosité, la tension physique, les tremblements et la fatigue agitée.

- 0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins tendu(e) que d'habitude
- 1 – Le/la patient (e) semble quelque peu plus nerveux (nerveuse) et tendu(e) que d'habitude.
- 2 – Le/la patient(e) dit clairement être incapable de se détendre et est empli(e) d'agitation intérieure, qu'il/elle trouve difficile à contrôler, mais c'est toujours sans influence sur sa vie quotidienne.
- 3 – L'agitation intérieure et la nervosité sont si intenses ou fréquentes qu'elles interfèrent occasionnellement avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).
- 4 – Les tensions et l'agitation interfèrent constamment avec la vie et le travail du/de la patient(e).

3. Craintes

Cet item inclut la crainte d'être dans une foule, des animaux, d'être dans des lieux publics, d'être seul(e), de la circulation, des inconnus, du noir etc. Il est important de noter s'il y a eu davantage d'anxiété phobique que d'habitude pendant cet épisode.

- 0 – Absentes
- 1 – Il n'est pas clair si ces craintes sont présentes ou pas.
- 2 – Le/la patient(e) vit de l'anxiété phobique mais est capable de lutter

contre.

- 3 – Surmonter ou combattre l'anxiété phobique est difficile, ce qui fait qu'elle interfère avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e) d'une certaine manière.
- 4 – L'anxiété phobique interfère clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4. Insomnie

Cet item couvre l'expérience subjective du/de la patient(e) concernant la durée et la profondeur de son sommeil pendant les trois nuits précédentes. A noter que l'administration de calmants ou de sédatifs n'est pas prise en considération.

- 0 – Durée et profondeur du sommeil habituelles
- 1 – La durée est peu ou pas réduite (par exemple par de légères difficultés d'endormissement), mais il n'y a pas d'altération de la profondeur du sommeil.
- 2 – La profondeur du sommeil est également diminuée, le sommeil étant plus superficiel. L'entièreté du sommeil est quelque peu perturbée.
- 3 – La durée du sommeil et sa profondeur sont altérée de manière marquée. Le total des épisodes de sommeil n'est que de quelques heures sur 24.
- 4 – Le sommeil est si peu profond que le patient parle de courtes périodes de somnolence mais sans vrai sommeil.

5. Troubles de la concentration et de la mémoire

Cet item couvre les difficultés de concentration, ainsi que celles à prendre

des décisions dans des domaines quotidiens, et les problèmes de mémoire.

- 0 – Le/la patient(e) n'a ni plus ni moins de difficultés à se concentrer que d'habitude.
- 1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) a des difficultés de concentration et/ou de mémoire.
- 2 – Même en faisant un gros effort, le/la patient(e) éprouve des difficultés à se concentrer sur son travail quotidien de routine.
- 3 – Le/la patient(e) éprouve des difficultés prononcées de concentration, de mémoire, de prise de décisions; par exemple, pour lire un article dans le journal ou regarder une émission télévisée jusqu'à sa fin.
- 4 – Pendant l'entretien, le/la patient(e) montre des difficultés de concentration, de mémoire, ou à la prise de décisions.

6. Humeur dépressive

Cet item couvre à la fois la communication non-verbale de la tristesse, de la déprime, de l'abattement, de la sensation d'impuissance, et de la perte d'espoir.

- 0 – Absente
- 1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est plus abattue ou triste que d'habitude, ou seulement vaguement.

- 2 – Le/la patient(e) est plus clairement concerné(e) par des vécus déplaisants, bien qu'il/elle ne se sente ni impuissant(e) ni sans espoir.
 - 3 – Le/la patient(e) montre des signes non-verbaux clairs de dépression ou de perte d'espoir.
 - 4 – Le/la patient(e) fait des observations sur son abattement ou son sentiment d'impuissance ou les signes non verbaux sont prépondérants pendant l'entretien, de plus, le/la patient(e) ne peut pas être distrait(e) de son état
- 7. Symptômes somatiques généraux : musculaires** Faiblesse, raideur, allodynie ou douleurs, situées de manière plus ou moins diffuse dans les muscles, comme de la douleur à la mâchoire ou à la nuque.
- 0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins douloureux(se) ni n'éprouve plus de raideurs dans les muscles que d'habitude.
 - 1 – Le/la patient(e) semble éprouver un peu plus de douleurs ou de raideurs musculaires qu'habituellement.
 - 2 – Les symptômes sont caractéristiques de la douleur.
 - 3 – Les douleurs musculaires interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie et le travail quotidiens du/de la patient(e).
 - 4 – Les douleurs musculaires sont présentes la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

8. Symptômes somatiques généraux : sensoriels

Cet item inclut une fatigabilité accrue ainsi que de la faiblesse ou des

perturbations réelles des sens, incluant l'acouphène, la vision floue, des bouffées de chaleur ou de froid, et des sensations de fourmillements.

0 – Absent

1 – Il n'est pas clair si les indications du/de la patient(e) indiquent des symptômes plus prononcés qu'habituellement.

2 – Les sensations de pression sont fortes au point que les oreilles bourdonnent, la vision est perturbée et il existe des sensations de démangeaisons ou de fourmillements de la peau.

3 – Les symptômes sensoriels en général interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sensoriels en général sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

9. Symptômes cardio-vasculaires

Cet item inclut la tachycardie, les palpitations, l'oppression, la douleur dans la poitrine, la sensation de pulsations, de « cognement » dans les vaisseaux sanguins, ainsi que la sensation de devoir s'évanouir.

0 – Absents

1 – Leur présence n'est pas claire

2 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents, mais le/la patient(e) peut les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes cardio-vasculaires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain

point avec sa vie quotidienne et son travail.

- 4 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

10.Symptômes respiratoires

Sensations de constriction ou de contraction dans la gorge ou la poitrine et
respiration soupirante

- 0 – Absents
- 1 – Présence peu claire
- 2 – Les symptômes respiratoires sont présents, mais le/la patient(e) est toujours capable de les contrôler.
- 3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles pour contrôler les symptômes respiratoires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.
- 4 – Les symptômes respiratoires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

11.Symptômes gastro-intestinaux

Cet item couvre les difficultés à avaler, la sensation de « descente » brusque de l'estomac, la dyspepsie (sensation de brûlant dans l'œsophage ou l'estomac), les douleurs abdominales mises en relation avec les repas, la sensation d'être « rempli », la nausée, les vomissements, les gargouillements abdominaux et la diarrhée.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair s'il existe une différence avec le vécu habituel.

2 – Un ou plusieurs symptômes gastro-intestinaux sont présents mais le/la patient(e) peut encore les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes gastro-intestinaux, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes gastro-intestinaux sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

12.Symptômes urinaires et génitaux

Cet item inclut des symptômes non lésionnels ou psychiques comme un besoin d'uriner plus fréquent ou plus urgent, des irrégularités du rythme menstruel, l'anorgasmie, douleurs pendant les rapports (dyspareunie), éjaculation précoce, perte de l'érection.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair si présents ou non (ou s'il existe une différence avec le vécu habituel).

2 – Un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents mais n'interfèrent pas avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents au point d'interférer à un certain degré avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

- 4 – Les symptômes génitaux ou urinaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

13. Autres symptômes du SNA Cet item inclut la sécheresse buccale, les rougeurs ou la pâleur, les bouffées de transpiration et les vertiges

- 0 – Absents

- 1 – Présence peu claire.

- 2 – Un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents, mais n'interfèrent pas avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

- 3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents à un degré tel qu'ils interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

- 4 – Les symptômes sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

14. Comportement pendant l'entretien

Le/la patient(e) peut paraître tendu(e), nerveux(se), agité(e), inquiète, tremblant(e), pâle, en hyperventilation ou en sueur, pendant l'entretien.

Une estimation globale est faite sur base de ces observations.

- 0 – Le/la patient(e) n'apparaît pas anxieux(se).

- 1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est anxieux(se).

- 2 – Le/la patiente est modérément anxieux(se).

- 3 – Le/la patient(e) est anxieux(se) de façon marquée.

- 4 – Le/la patient(e) est submergé(e) par l'anxiété; par exemple : il/elle

tremble de tout son corps

Résultats :

<17: Légère

18– 24: légère à modérée

25 – 30: modérée à grave

Annexe 9 : Echelle SANS

SANS

Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen)

Traduction française : Lecrubier et Boyer

 <http://www.o-e-p.eu/>

Date
Nom
Prénom

0 – Absent(e), aucun(e), inexistant(e)	3 – Moyen(ne)
1 – Doute, discutable	4 – Important(e)
2 – Léger(e)	5 – Sévère, grave

Retrait ou pauvreté affective		Intensité
1 Expression figée du visage	L'expression faciale paraît rigide, figée, mécanique. On note une absence ou une diminution des changements d'expression en rapport avec le contenu du discours	
2 Diminution des mouvements spontanés	Le patient est assis immobile durant l'entretien et présente peu ou pas de mouvements spontanés. Il ne change pas de position, ne bouge pas ses membres...	
3 Pauvreté de l'expression gestuelle	La malade n'utilise pas les mouvements de son corps pour aider à l'expression de ses idées tels que gestes des mains, posture penchée en avant.	
4 Pauvreté du contact visuel	Le malade évite de regarder l'autre, ou d'utiliser ses yeux pour s'exprimer. Son regard semble perdu dans le vide même lorsqu'il parle.	
5 Absence de réponses affectives	Ne rit ou ne sourit pas lorsqu'il y est incité.	
6 Affect inapproprié	L'affect exprimé est inapproprié ou incongru et non simplement pauvre et émoussé.	
7 Monotonie de la voix	Lorsqu'il parle, le malade ne présente pas les modulations vocales normales. Le discours est monotone.	
8 Évaluation globale de la pauvreté affective	L'évaluation globale prend en compte la gravité de l'ensemble de l'émoussement affectif. Une importance particulière doit être donnée au noyau représenté par l'absence de réactivité, une diminution globale du vécu émotionnel et son caractère inapproprié	

Alogie		Intensité
9 Pauvreté du discours	C'est la réduction de la quantité de propos spontanés, aboutissant à des réponses brèves, concrètes et non élaborées aux questions.	
10 Pauvreté du contenu du discours (idéique)	Bien que les réponses soient suffisamment longues pour que le discours soit normal en quantité, il comporte peu d'informations. Le langage tend à être vague, souvent trop abstrait ou concret, répétitif ou stéréotypé.	
11 Barrages	Le malade décrit spontanément, ou à partir d'une question, une interruption du cours de sa pensée (pas nécessairement observée).	
12 Augmentation des latences des réponses	La durée qui s'écoule avant que le malade ne réponde aux questions est plus longue que normalement. Il peut sembler "ailleurs". Il a cependant compris la question.	
13 Évaluation globale de l'alogie	Les signes nucléaires de l'alogie étant la pauvreté du discours et celle de son contenu, l'évaluation globale doit particulièrement en tenir compte.	

SANS

0 – Absent(e), aucun(e), inexistant(e)	3 – Moyen(ne)
1 – Doute, discutable	4 – Important(e)
2 – Léger(e)	5 – Sévère, grave

Avolition, apathie		Intensité
14 Toilette, hygiène	Vêtements négligés ou sales cheveux gras, odeur corporelle...	
15 Manque d'assiduité au travail ou à l'école	Le malade a des difficultés à trouver et à garder un emploi ou une insertion scolaire en rapport avec son âge, à effectuer les travaux ménagers. S'il est hospitalisé, il ne participe pas de façon durable aux activités du service.	
16 Anergie physique	L'inertie est physique : le sujet peut rester des heures assis sur une chaise sans entreprendre spontanément une activité.	
17 Évaluation globale de l'avolition et de l'apathie	Un poids important peut être accordé à un ou deux symptômes prédominants dans l'évaluation globale s'ils sont particulièrement frappants.	

Anhédonie, retrait social		Intensité
18 Intérêts et activités de loisirs	Le malade présente peu de centres d'intérêts, peu d'activités ou de "hobbies". L'évaluation doit prendre en compte les aspects qualitatifs de ces intérêts.	
19 Intérêts et activités sexuels	Le malade peut présenter une diminution des intérêts sexuels ou du plaisir correspondant.	
20 Incapacité à vivre des relations étroites ou intimes	Le malade peut présenter une incapacité à développer des relations étroites ou intimes en particulier avec sa famille ou des sujets du sexe opposé.	
21 Relation avec les amis et collègues	Le malade peut avoir peu ou pas d'amis et faire peu d'effort pour y remédier, choisissant d'être pratiquement tout le temps seul.	
22 Évaluation globale de l'anhédonie et du retrait social	L'évaluation globale doit prendre en compte la sévérité de l'ensemble de la symptomatologie anhédonie et retrait social en tenant compte des normes attendues selon l'âge, le sexe et le statut social.	

Attention		Intensité
23 Inattention dans les activités sociales	Au cours de ses activités ou relation sociales, le malade paraît inattentif, semble perdu.	
24 Inattention durant la cotation	Pour l'évaluer on demande au sujet d'épeler le mot monde à l'envers ou proposer des épreuves arithmétiques simples du niveau scolaire (5 niveaux de décomptage de 7 en 7 à partir de 100). Score 0 = 0 erreur Score 1 = 0 erreur, hésite Score 2 = 1 erreur Score 3 = 2 erreurs Score 4 = 3 erreurs Score 5 = > 3 erreurs	
25 Évaluation globale de l'inattention	L'évaluation globale des possibilités attentionnelles ou de concentration doit tenir compte des éléments cliniques et des performances aux tests.	

Total des 25 items	
---------------------------	--

Annexe 10 :Echelle YBOCS

ÉCHELLE D'OBSESSION COMPULSION DE YALE-BROWN (Y-BOCS).					
Score total Y-BOCS (additionner les items 1 à 10)					
Nom du patient	Date : Évaluateur :				
	<i>Nul</i>	<i>Un peu</i>	<i>Moyen</i>	<i>Important</i>	<i>Extrêmement important</i>
1 - Temps passé aux obsessions	0	1	2	3	4
2 - Gêne liée aux obsessions	0	1	2	3	4
3 - Angoisse associée aux obsessions	0	1	2	3	4
	<i>Résiste totalement</i>				<i>Cède complètement</i>
4 - Résistance	0	1	2	3	4
	<i>Contrôle total</i>	<i>Beaucoup de contrôle</i>	<i>Contrôle moyen</i>	<i>Peu de contrôle</i>	<i>Pas de contrôle</i>
5 - Contrôle sur les obsessions	0	1	2	3	4
Sous-total obsessions (additionner les items 1 à 5)					
	<i>Nul</i>	<i>Un peu</i>	<i>Moyen</i>	<i>Important</i>	<i>Extrêmement important</i>
6 - Temps passé aux compulsions	0	1	2	3	4
7 - Gêne liée aux compulsions	0	1	2	3	4
8 - Angoisse associée aux compulsions	0	1	2	3	4
	<i>Résiste totalement</i>				<i>Cède complètement</i>
9 - Résistance	0	1	2	3	4
	<i>Contrôle total</i>	<i>Beaucoup de contrôle</i>	<i>Contrôle moyen</i>	<i>Peu de contrôle</i>	<i>Pas de contrôle</i>
10 - Contrôle sur les compulsions	0	1	2	3	4
Sous-total compulsions (additionner les items 6 à 10)					
11 - Prise de conscience des problèmes obsessionnels-compulsifs	<i>Excellente</i> 0	1	2	3	<i>Absente</i> 4
	<i>Nul</i>	<i>Un peu</i>	<i>Moyen</i>	<i>Important</i>	<i>Très important</i>
12 - Évitement	0	1	2	3	4
13 - Indécision	0	1	2	3	4
14 - Responsabilité pathologique	0	1	2	3	4
15 - Lenteur	0	1	2	3	4
16 - Doute pathologique	0	1	2	3	4
17 - Sévérité globale du problème	0	1	2	3	4 5 6
18 - Amélioration globale	0	1	2	3	4 5 6
	<i>Excellente</i>	<i>Bonne</i>	<i>Légère</i>	<i>Pauvre</i>	
19 - Fiabilité	0	1	2	3	

341

Annexe 11 : Echelle AHRS :

ECHELLE AHRS – Auditory Hallucination Rating Scale

Evaluation des hallucinations des 24 dernières heures: D'après Hoffman et al., 2003

AH1- Quelle est la fréquence des voix ?		AH4- En moyenne quelle était la longueur du contenu de la voix prédominante ?	
aucune	0	Aucune ou seulement un marmonnement	0
Rares 1 à 5 / 24H	1	Simple mot	1
Occasionnelles 5 à 10 / 24H	2	Bribes de phrases	2
Occasionnelles 1 à 2 / H	3	Phrases complètes	3
Fréquentes 3-6 / H	4	Multiples phrases	4
Fréquentes 7-10 / H	5	Flot continu > 30 secondes	5
Très fréquentes 11-20 / H	6	AH5- A quel point les voix modifient-elles ce que vous pensez, ressentez ou faites ?	
Très fréquentes 21-50 / H	7	Aucune voix	0
Rapides > 1/Mn	8	Elles ne me touchent pas du tout	1
Quasiment ininterrompues	9	Elles me distraient parfois	2
AH2- A quel point le son des voix ressemble-t-il à une voix réelle ?		Je suis brièvement distrait par la voix lors d'un épisode	3
Ne se distinguent pas de la pensée du sujet	0	Je dois généralement prêter attention aux voix lorsque je les entends	4
Imaginaires	1	Lorsque j'entends une voix elle modifie souvent ce que je fais, dis et pense	5
Vagues	2	Modifient totalement mon comportement	6
Comme un rêve	3	Les voix sont le seul fait important y fait très attention	7
Pratiquement réelles	4	AH6- A quel point ces voix sont-elles pénibles ?	
Très réelles (comme un discours)	5	Aucune voix	0
AH3- En moyenne, quel est le volume de la voix prédominante ?		Pas pénibles, peuvent être agréables	1
Trop faible pour être entendu clairement	0	Faiblement pénibles	2
Chuchotées mais claires	1	Modérément pénibles	3
Doux	2	Parfois provoquent une peur ou une anxiété significative	4
A voix haute normale	3	Souvent provoquent une peur ou une anxiété significative	5
Forte	4	AH7- Combien de voix entendez-vous dont vous puissiez distinguer les mots ?	
Cris / hurlements	5	Indiquer le nombre de voix, si plus de 5 voix différentes, coter 6	

Score GLOBAL :

Score de modification des hallucinations auditives (à faire en dernier)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20

Annexe 12 : Echelle EVA de craving



Annexe 13 : CCQ cocaïne craving questionnaire

Indiquez si vous êtes d'accord ou non avec chacune des propositions suivantes en plaçant une croix (X) sur chaque ligne entre « pas du tout d'accord et entièrement d'accord ». Plus vous mettrez votre croix près d'une des deux réponses, plus votre accord ou désaccord sera important. Merci de répondre à chaque item. Nous nous intéressons à ce que vous ressentez ou pensez en ce moment au fur et à mesure que vous remplissez ce questionnaire.

1. J'ai tellement envie de cocaïne que je peux presque en sentir le goût

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord

2. J'ai une forte envie de cocaïne

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord

3. Je vais prendre de la cocaïne dès que je peux

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord

4. Je pense que, maintenant, je pourrais résister à prendre de la « coke »

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord

5. J'ai une envie irrésistible de « coke » tout de suite

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord

6. La seule chose que je veux prendre maintenant, c'est de la cocaïne

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement
d'accord

7. Je n'ai aucun désir de consommer de la cocaïne tout de suite

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement
d'accord

8. Tout serait parfait si je consommais de la cocaïne maintenant

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement
d'accord

9. Je consommerai de la cocaïne dès que j'en aurai l'occasion

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement
d'accord

10. Rien ne serait mieux que de prendre de la « coke » tout de suite

Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement
d'accord

Cotation de l'échelle Cocaine Craving Questionnaire

8 items positifs : (1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10)

Pas du tout d'accord 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 : entièrement d'accord

2 items négatifs : (4, 7)

Pas du tout d'accord 7 : 6 : 5 : 4 : 3 : 2 : 1 : entièrement d'accord

Le score total de craving est obtenu en additionnant l'ensemble de ces items

REFERENCES

- (1) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008—39.
- (2) Cruccu G, Aziz T, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen T, Lefaucheur J, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952—70.
- (3) O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD008208.
- (4) Platz T, Rothwell JC. Brain stimulation and brain repair-rTMS: from animal experiment to clinical trials — what do we know? *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:387—98.
- (5) Schonfeldt-Lecuona C, Cardenas-Morales L, Freudenmann RW, Kammer T, Herwig U. Transcranial magnetic stimulation in depression—lessons from the multicentre trials. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:569—76.
- (6) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet Lond Engl*. 11 mai 1985;1(8437):1106—7.
- (7) Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery*. janv 1987;20(1):110—6.

- (8) Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *J Neurol Sci.* sept 1993;118(2):134–44.
- (9) Fernandez E, Alfaro A, Tormos JM, Climent R, Martínez M, Vilanova H, et al. Mapping of the human visual cortex using image-guided transcranial magnetic stimulation. *Brain Res Brain Res Protoc.* oct 2002;10(2):115–24.
- (10) Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol.* 1992;453:525–46.
- (11) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol.* juin 1995;37(6):703–13.
- (12) Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* juill 1973;232(2):331–56.
- (13) Barrionuevo G, Schottler F, Lynch G. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and “potentiated” synaptic responses in the hippocampus. *Life Sci.* 15 déc 1980;27(24):2385–91.
- (14) Dunwiddie T, Lynch G. Long-term potentiation and depression of synaptic responses in the rat hippocampus: localization and frequency dependency. *J Physiol.* mars 1978;276:353–67.
- (15) ual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain J Neurol.* août 1994;117 (Pt 4):847–58.

-
- (16) Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Currà A, Gilio F, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res.* sept 1998;122(1):79–84.
- (17) Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* mai 1997;48(5):1398–403.
- (18) Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res.* mai 2008;187(2):207–17.
- (19) Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulat.* avr 2010;3(2):95–118.
- (20)6 <https://theses.hal.science/tel-01693356/document>
- (21) 18. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003; 2:145–156.
- (22) Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W., Lamantia, A.-S., Purves, D., White, L., 2015. *Neurosciences.* De Boeck
- (23) Auld, D. S., Robitaille, R., Oct. 2003. Glial Cells and Neurotransmission : An Inclusive View of Synaptic Function. *Neuron* 40 (2), 389–400
- (24)°Cullen, C. L., Young, K. M., 2016. How Does Transcranial Magnetic Stimulation Influence Glial Cells in the Central Nervous System ? *Frontiers in Neural Circuits* 10
- (25) Ito, M., 1989. Long-Term Depression. *Annual Review of Neuroscience* 12 (1), 85–102

-
- (26) Bliss, T. V., Lømo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology* 232 (2), 331–356
- (27) Trachtenberg, J. T., Chen, B. E., Knott, G. W., Feng, G., Sanes, J. R., Welker, E., Svoboda, K., 2002. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature* 420 (6917), 788–794
- (28) Wassermann, E., Epstein, C. (Eds.), Nov. 2012. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. Oxford University Press
- (29) Brodmann, K., 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth
- (30) Jones, E. G., May 2000. Microcolumns in the cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (10), 5019–5021.
- (31) Mountcastle, V. B., Apr. 1997. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120 (4), 701–722.
- (32) Buxhoeveden, D. P., Casanova, M. F., May 2002. The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain* 125 (5), 935–951.
- (33) Rockel, A. J., Hiorns, R. W., Powell, T. P., Jun. 1980. The basic uniformity in structure of the neocortex. *Brain : A Journal of Neurology* 103 (2), 221–244.
- (34) Horton, J. C., Adams, D. L., Apr. 2005. The cortical column : a structure without a function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences* 360 (1456), 837–862.

-
- (35) Rakic, P., Aug. 2008. Confusing cortical columns. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (34), 12099–12100
- (36) Hubel, D. H., Wiesel, T. N., Stryker, M. P., Sep. 1977. Orientation columns in macaque monkey visual cortex demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. *Nature* 269 (5626), 328–330.
- (37) Kaas, J. H., Nelson, R. J., Sur, M., Merzenich, M. M., 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In : *The organization of the cerebral cortex*. MIT Press Cambridge, MA, pp. 237–261.
- (38) Merzenich, M. M., Brugge, J. F., 1973. Representation of the cochlear partition on the superior temporal plane of the macaque monkey. *Brain research* 50 (2), 275–296
- (39) Mountcastle, V. B., Jul. 1957. MODALITY AND TOPOGRAPHIC PROPERTIES OF SINGLE NEURONS OF CAT'S SOMATIC SENSORY CORTEX. *Journal of Neurophysiology* 20 (4), 408–434
- (40) Albright, T. D., Desimone, R., Gross, C. G., 1984. Columnar organization of directionally selective cells in visual area MT of the macaque. *Journal of neurophysiology* 51 (1), 16–31
- (41) van den Heuvel, M. P., Sporns, O., 2013. Network hubs in the human brain. *Trends in cognitive sciences* 17 (12), 683–696
- (42) Crick, F., Koch, C., Jan. 1998. Constraints on cortical and thalamic projections : the no-strongloops hypothesis. *Nature* 391 (6664), 245–250
- (43) Felleman, D. J., Essen, D. C. V., 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1–47.

- 44 Meunier, D., Lambiotte, R., Bullmore, E. T., 2010. Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Frontiers in neuroscience* 4, 200.
- 45 Fallani, F. D. V., Richiardi, J., Chavez, M., Achard, S., Sep. 2014. Graph analysis of functional brain networks : practical issues in translational neuroscience. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences* 369 (1653), 20130521–20130521, arXiv : 1406.7391.
- 46 Bullmore, E., Sporns, O., Apr. 2012. The economy of brain network organization. *Nature Reviews. Neuroscience* 13 (5), 336–349.
- 47 Ridding, M. C., Rothwell, J. C., Jul. 2007. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation ? *Nature Reviews Neuroscience* 8 (7), 559–567.
- 48 Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A., Dec. 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 120 (12), 2008–2039
- 49 Bijsterbosch, J. D., Barker, A. T., Lee, K.-H., Woodruff, P. W. R., Jul. 2012. Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate ? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Medical & Biological Engineering & Computing* 50 (7), 671–681.
- 50 Bungert, A., Antunes, A., Espenhahn, S., Thielscher, A., Sep. 2016. Where does TMS Stimulate the Motor Cortex ? Combining Electrophysiological Measurements and Realistic Field Estimates to Reveal the Affected Cortex Position. *Cerebral Cortex*.

51 Janssen, A. M., Oostendorp, T. F., Stegeman, D. F., May 2015. The coil orientation dependency of the electric field induced by TMS for M1 and other brain areas. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 12

52 Thielscher, A., Antunes, A., Saturnino, G. B., Aug. 2015. Field modeling for transcranial magnetic stimulation : A useful tool to understand the physiological effects of TMS ? In : 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). pp. 222–225

53 Siebner, H. R., Bergmann, T. O., Bestmann, S., Massimini, M., Johansen–Berg, H., Mochizuki, H., Bohning, D. E., Boorman, E. D., Groppa, S., Miniussi, C., Pascual–Leone, A., Huber, R., Taylor, P. C. J., Ilmoniemi, R. J., De Gennaro, L., Strafella, A. P., Kähkönen, S., Klöppel, 248 Bibliographie S., Frisoni, G. B., George, M. S., Hallett, M., Brandt, S. A., Rushworth, M. F., Ziemann, U., Rothwell, J. C., Ward, N., Cohen, L. G., Baudewig, J., Paus, T., Ugawa, Y., Rossini, P. M., Apr. 2009. Consensus paper : Combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimulation* 2 (2), 58–80.

54 Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers – PubMed

55 Bortoletto, M., Veniero, D., Thut, G., Miniussi, C., Feb. 2015. The contribution of TMS–EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 49, 114–124.

56 Strafella, A. P., Vanderwerf, Y., Sadikot, A. F., 2004. Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience* 20 (8), 2245–2249.

- 57 Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O., Piradov, M. A., 2015. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience* 9
- 58 Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., 2015. Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG. *Brain Stimulation*.
- 59 Desmurget, M., Song, Z., Mottolese, C., Sirigu, A., Sep. 2013. Re-establishing the merits of electrical brain stimulation. *Trends in Cognitive Sciences* 17 (9), 442–4496
- 61 Tang, A., Thickbroom, G., Rodger, J., Dec. 2015. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Brain : Mechanisms from Animal and Experimental Models. *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*.
- 62 Bergmann, T. O., Karabanov, A., Hartwigsen, G., Thielscher, A., Siebner, H. R., 2016. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology : Current approaches and future perspectives. *NeuroImage*
- 63 Mueller, J. K., Grigsby, E. M., Prevosto, V., Petraglia, F. W., Rao, H., Deng, Z.-D., Peterchev, A. V., Sommer, M. A., Egner, T., Platt, M. L., Grill, W. M., Aug. 2014. Simultaneous transcranial magnetic stimulation and single neuron recording in alert non-human primates. *Nature neuroscience* 17 (8), 1130–1136
- 64 Murphy, S. C., Palmer, L. M., Nyffeler, T., Müri, R. M., Larkum, M. E., Mar. 2016. Transcranial magnetic stimulation (TMS) inhibits cortical dendrites. *eLife* 5, e13598
- 65 Barker, A. T., Jalinous, R., Freeston, I. L., May 1985. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet* 325 (8437), 1106–1107

- 66 Säisänen, L., Lohioja, T., Nurkkala, J., Mervaala, E., Karhu, J., Könönen, M., Julkunen, P., Niskanen, E., Danner, N., Hukkanen, T., 2008. Motor potentials evoked by navigated transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Journal of Clinical Neurophysiology* 25 (6), 367-372.
- 67 Penfield, W., Boldrey, E., 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain : A Journal of Neurology* 60, 389-443.
- 68 Di Lazzaro, V., Ziemann, U., 2013. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Frontiers in Neural Circuits* 7, 18
- 69 Di Lazzaro, V., Rothwell, J. C., Oct. 2014. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex : Corticospinal activity and the human motor cortex. *The Journal of Physiology* 592 (19), 4115-4128.
- 70 Ziemann, U., Rothwell, J. C., Jul. 2000. I-waves in motor cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 17 (4), 397-405
- 71 Maccabee, P. J., Amassian, V. E., Eberle, L. P., Cracco, R. Q., Jan. 1993. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro : locus of excitation. *The Journal of Physiology* 460, 201-219.
- 72 Opitz, A., Windhoff, M., Heidemann, R. M., Turner, R., Thielscher, A., Oct. 2011. How the brain tissue shapes the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage* 58 (3), 849-859.

- 73 Esser, S. K., Feb. 2005. Modeling the Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Cortical Circuits. *Journal of Neurophysiology* 94 (1), 622–639.
- 74 Rusu, C. V., Murakami, M., Ziemann, U., Triesch, J., May 2014. A Model of TMS-induced I-waves in Motor Cortex. *Brain Stimulation* 7 (3), 401–414
- 75 Baudewig, J., Siebner, H. R., Bestmann, S., Tergau, F., Tings, T., Paulus, W., Frahm, J., 2001. Functional MRI of cortical activations induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroreport* 12 (16), 3543–3548.
- 76 Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H. R., Rothwell, J. C., Frahm, J., Apr. 2004. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *European Journal of Neuroscience* 19 (7), 1950–1962.
- 77 Hanakawa, T., Mima, T., Matsumoto, R., Abe, M., Inouchi, M., Urayama, S.-i., Anami, K., Honda, M., Fukuyama, H., Feb. 2009. Stimulus–Response Profile during Single–Pulse 235
Bibliographie Transcranial Magnetic Stimulation to the Primary Motor Cortex. *Cerebral Cortex* 19 (11), 2605–2615.
- 78 Rogasch, N. C., Fitzgerald, P. B., Jul. 2013. Assessing cortical network properties using TMSEEG. *Human Brain Mapping* 34 (7), 1652–1669.
- 79 Deng Z–D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulat.* janv 2013;6(1):1–13.
- 80 Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* avr 1990;75(4):350–7

81 Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. J Appl Phys. 15 nov 1988;64(10):5862-4.

82 Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wiercki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. Brain Stimulat. 2016;9(3):336-46.

83 . Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. [Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research]. Rev Neurol (Paris). avr 2011;167(4):291-316.

84 Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation. PLoS ONE [Internet]. 6 juin 2017 [cité 8 avr 2019];12(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460812>

85 Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. Brain Stimulat. janv 2013;6(1):1-13.

86 applewebdata://52385589-F2B2-412B-9093-FCB80C944AD8/#_ENREF_12

87. Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? Depress Anxiety. mars 2015;32(3):182-92.

88 Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron. 20 janv 2005;45(2):201-6.

- 89 . Nakamura K, Groiss SJ, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Abe M, et al. Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimulat.* déc 2016;9(6):859–66.
- 76 90 Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* déc 2009;120(12):2008–39
- 91 Hsieh T-H, Dhamne SC, Chen J-JJ, Carpenter LL, Anastasio EM, Pascual-Leone A, et al. Minimal heating of aneurysm clips during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* juill 2012;123(7):1471–3.
- 92 McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2018 [cité 8 avr 2019];79(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846193/>
- 93 Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol* 2008;23:79—96.
- 94 Gilbert DL, Garvey MA, Bansal AS, Lipps T, Zhang J, Wasser-mann EM. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? *Clin Neurophysiol* 2004;115:1730—9.
- 95 Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007;62:112—20.

96 Kruger B. An update on the external ear resonance in infants and young children. *Ear Hear* 1987;8:333—6.

97 Klirova M, Novak T, Kopecek M, Mohr P, Strunzova V. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:69—70

98 Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60:50—2.

99 <https://neurostimfrance.com/2023/10/29/traitement-de-la-depression-du-sujet-age-par-rtms/>

100 <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2022.919734/full>

101 . Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. [Httpwwwem-PremiumcomlamaunivAmufrdatarevues09877053v41i5-6S0987705311001456](http://www.em-Premium.com/lamaunivAmufrdatarevues09877053v41i5-6S0987705311001456) [Internet]. 2011 Oct 12

102 Lorenzano C, Gilio F, Inghilleri M, Conte A, Fofi L, Manfredi M, et al. Spread of electrical activity at cortical level after repetitive magnetic stimulation in normal subjects. *Exp Brain Res* 2002;147:186—92.

-
- 103 Ajmone-Marsan C. Focal electrical stimulation. In: Purpura D, Penry J, Tower D, Woodbury D, Walter R, editors. Experimental models in epilepsy. New-York: Raven Press; 1972. p.147—72.
- 104 Thut G, Pascual-Leone A. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. Brain Topogr 2010;22:219—32.
- 105 . PICHOT P. Therapy resistant depressions. Methodological problems. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol 1974 May; 7(3) : 80-84.
- 106 BURROWS G.D., NORMAN T.R., JUDD F.K. Definition and differential diagnosis of treatment-resistant depression. International Clinical Psychopharmacology 1994; 9 (Suppl. 2) : 5-10.
- 107]. FAVA M, DAVIDSON KG Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am 1996 Jun; 19(2): 179-200.
- 108 CARRANZA-ACEVEDO J. Virus induced resistant depressions. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol, 1974 May; 7(3) : 164-168 / FINKM.
- 109 A total of ECT is essential before a diagnosis of refractory depression is made. In - . Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: "Refractory Depression", edited by J.D. Amsterdam, Raven Press, Ltd., New York 1991 ,87- 92..
- 110 FAVA M., ROSENBAUM IF., et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression a double blind, controlled study. Am J Psy 1994 ;151 (9): 1372-1374..

-
- 111 HORNIG-ROHAN M., WOLKOWITZ O.M., AMSTERDAM 1D. Novel stratégies for treatment-resistant depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1996; 19 (2): 387-405.
- 112 : BOURGEOIS M.L. Limites de la dépression. *Psychiatr. & Psychobiol.* 1988 : 3 ; 53s-62s/ DENIKER P., Dépressions résistantes. *L'Encéphale*; XII: 1878.
- 113 BOURIN M., OLLIVIER W., GUITTON B. Les stratégies thérapeutiques face aux dépressions résistantes. *Psychol. Méd.* 1994; 26 (13) : 1341-1344 /.Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery* 1987;20:110—6.
- 114 Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997;42:467—75
- 115Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 1995;25:247—61.
- 116 Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, Figueras S, Dunn RT, et al. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:119—24.
- 117 Pascual-Leone A, Valls Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847—58.

-
- 118 Barbas H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull* 2000;52:319—30.
- 119 Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001;14:1405—11.
- 120 Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 1999;11:1011—36.
- 121 Nobler MS, Teneback CC, Nahas Z, Bohning DE, Shastri A, Kozel FA, et al. Structural and functional neuroimaging of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2000;12:144—56.
- 122 George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:962—70.
- 123 Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Mar-mur S, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:315—20.
- 124 Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, J DR, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133—41.

- 125 George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:507—16.
- 126 O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208—16.
- 127 O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208—16.
- 128 Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997;42:467—75.
- 129 Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:73—81.
- 130 O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208—16.

131 <https://www.mag2health.com/wp-content/uploads/NCCN%20French%20Guidelines%20TMS.pdf>

132 Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010;71:873—84.

133 Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:217—27.

134 Pallanti S, Bernardi S. Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: a critical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:163—73.

135 Pigot M, Loo C, Sachdev P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment for anxiety disorders. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1449—55

136 Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1367—77.

137 Zwanzger P, Fallgatter AJ, Zavorotnyy M, Padberg F. Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation—an alternative treatment option in anxiety disorders? *J Neural Transm* 2009;116:767—75.

138 Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated “voices”. *Biol Psychiatry* 1999;46:130—2.

139 Montagne-Larmurier A, Etard O, Razafimandimby A, Morello R, Dollfus S. Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency rTMS guided by cerebral imaging: a 6 month follow-up pilot study. *Schizophr Res* 2009;113:77—83.

140 Jardri R, Lucas B, Delevoye-Turrell Y, Delmaire C, Delion P, Thomas P, et al. An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporo-parietal rTMS. *Mol Psychiatry* 2007;12:320.

141 Jardri R, Delevoye-Turrell Y, Lucas B, Pins D, Bulot V, Delmaire C, et al. Clinical practice of rTMS reveals a functional dissociation between agency and hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2009;47:132—8.

142 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38632647/> , **Thêta-burst rTMS dans la schizophrénie pour améliorer les symptômes négatifs et cognitifs : protocole d'étude pour un essai clinique randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo**

Gábor Csukly¹, Boglárka Orbán-Szigeti², Karolin Suri³, Réka Zsigmond², Levente Herman², Victoria Simon², Anita Kabaji², Barnabé Bata², Péter Hársfalvi^{4 5}, Modifier Vass², Eva Csibri², Kinga Farkas^{# 2}, János Réthelyi^{# 2}

143 Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Mécanismes neuronaux de l'addiction : le rôle de l'apprentissage et de la mémoire liés à la récompense. *Annual Review of Neuroscience*. 2006;29(1):565–598. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009

144 Vanderschuren LJMJ, Kalivas PW. Altérations de la transmission dopaminergique et glutamatergique dans l'induction et l'expression de la sensibilisation comportementale : revue critique des études précliniques. *Psychopharmacologie*. 2000 ; 151(2–3) : 99–120. doi : 10.1007/s002130000493

-
- 145 Wolf ME, Sun X, Mangiavacchi S, Chao SZ. Stimulants psychomoteurs et plasticité neuronale. *Neuropharmacology*. 2004;47(supplément 1):61–79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2004.07.006
- 146 Kalivas PW, O'Brien C. La toxicomanie comme pathologie de la neuroplasticité par étapes. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):166–180. doi: 10.1038/sj.npp.1301564
- 147 Kauer JA, Malenka RC. Plasticité synaptique et addiction. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(11):844–858. doi: 10.1038/nrn2234
- 148 Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. Mécanismes neuronaux sous-jacents à la vulnérabilité au développement d'habitudes compulsives de recherche de drogues et d'addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2008;363(1507):3125–3135. doi: 10.1098/rstb.2008.0089.
- 149 Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. La stimulation magnétique transcrânienne répétée à haute fréquence sur le cortex préfrontal dorsolatéral réduit l'envie et la consommation de cigarettes. *Addiction*. 2009;104(4):653–660. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02448.x.
- 150 Rorie AE, Newsome WT. Un mécanisme général de prise de décision dans le cerveau humain ? *Tendances en sciences cognitives*. 2005 ; 9(2) : 41–43. doi : 10.1016/j.tics.2004.12.007.
- 151 Mitchell SH. Mesure de l'impulsivité et modélisation de son association avec le tabagisme. *Behavioral and cognitive Neuroscience Reviews*. 2004;3(4):261–275. doi: 10.1177/1534582305276838.

- 152 Knoch D, Gianotti LRR, Pascual-Leone A, et al. La perturbation du cortex préfrontal droit par une stimulation magnétique transcrânienne répétitive à basse fréquence induit un comportement à risque. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(24):6469–6472. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0804–06.2006.
- 153 Johann M, Wiegand R, Kharraz A, et al. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans la dépendance à la nicotine. *Psychiatrische Praxis*. 2003;30(supplément 2):S129–S131.
- 154 Rose JE, McClernon FJ, Froeliger B, Behm FM, Preud'Homme X, Krystal AD. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive du gyrus frontal supérieur module l'envie de fumer. *Biological Psychiatry*. 2011;70(8):794–799. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.031.
- 155 Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans la dépendance à l'alcool : une étude contrôlée par placebo. *Addiction*. 2010;105(1):49–55. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02777.x
- 156de Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, Sunaert S, Dom G. Suppression transitoire du besoin d'alcool par rTMS du cingulaire antérieur dorsal : une étude par IRMf et EEG LORETA. *Neuroscience Letters*. 2011;496(1):5–10. doi: 10.1016/j.neulet.2011.03.074.
- 157Camprodon JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A. Une séance de stimulation magnétique transcrânienne répétitive à haute fréquence (rTMS) sur le cortex préfrontal droit réduit de manière transitoire le besoin de cocaïne. *Dépendance aux drogues et à l'alcool*. 2007;86(1):91–94. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2006.06.002.

158 Politi E, Fauci E, Santoro A, Smeraldi E. Des séances quotidiennes de stimulation magnétique transcrânienne du cortex préfrontal gauche réduisent progressivement le besoin de cocaïne. *The American Journal on Addictions*. 2008;17(4):345–346. doi: 10.1080/10550490802139283.

159 Ward NS, Frackowiak RS.— The functional anatomy of cerebral reorganisation after focal brain injury. *J Physiol, (Paris)*, 2006, 99, 425–436.

160 Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, et al.— Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurol Res*, 2003, 25, 801–810.

161. Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, et al.— Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery*, 2006, 58, 464–473.

162. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al.— Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*, 2005, 65, 466–468.

163. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al.— A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*, 2006, 37, 2115–2122.

164 Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al.— A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*, 2005, 64, 1802–1804.

-
165. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al.— Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke*, 2005, 36, 2681–2686.
166. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC.— Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118, 333–342
167. Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, et al.— Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115, 2530–2541.
168. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al.— Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 2003, 126, 2609–2615.
169. Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al.— Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord*, 2007, 22, 1046–1050.
170. Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al.— Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21, 2201–2205.
171. Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, et al.— Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology*, 1999, 52, 529–537.

172. Fumal A, Maertens de Noordhout A, Schoenen J.— rTMS in headache prophylaxis : when case reports hide our ignorance. *CNS Spectrums*, 2008, 13, 109–110.
173. Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine : a pilot study. *J Neurol Sci*, 2004, 227, 67–71.
174. Fumal A, Coppola G, Bohotin V, et al.— Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. *Cephalalgia*, 2006, 26, 143–149.
175. ClinicalTrials. gov Identifier NCT00449540. Phase III Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Sham-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of NonInvasive, Non-Repetitive TMS for the Acute Preemptive Treatment of the Aura Phase of Migraine Headache. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449540?spons=%22Neuralievel%22&spons_ex=Y&rank=1. Accessed
176. Mohammad YM, Kothari R, Hughes G, et al.— Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) relieves migraine headache. Platform presentation at the American Headache Society annual scientific meeting in Los Angeles, June 23, 2006.
- 177 . Wedegaertner FR, Garvey MA, Cohen LG, et al.— Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can reduce action myoclonus. *Neurology*, 1997, 48, A119.
178. Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, et al.— Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114, 777–798.

179. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al.— Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy : clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2007, 48, 366–374.
180. Brasil-Neto JP, de Araujo DP, Teixeira WA, et al.— Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004, 62, 21–25.
181. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al.— A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*, 2006, 60, 447–455.
182. Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, et al.— Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsia partialis continua due to cortical dysplasia. *J Neurol Sci*, 2005, 234, 37–39.
183. Migita K, Uozumi T, Arita K, et al.— Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery*, 1995, 36, 1037–1039.
184. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, et al.— Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport*, 2001, 12, 2963–2965.
185. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP.— Interventional neurophysiology for pain control : duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin*, 2001, 31, 247– 252.

-
186. Passard A, Attal N, Benadhira R, et al.— Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*, 2007, 130, 661–670
187. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, et al.— Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1996, 58, 195–199.
188. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, et al.— Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79, 212–215.
- 189 Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997;154:1277—84
- 190 Munchau A, Bloem BR, Thilo KV, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 2002;59:1789—91.
- 191 Orth M, Kirby R, Richardson MP, Snijders AH, Rothwell JC, Trimble MR, et al. Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005;116:764—8.
- 192 Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:95—100.

- 193 Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, Lee SJ, Hyun JK, Chae JH, et al. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett* 2011;492:1—4.
- 194 JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990;336:1028—30.
- 195 Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Otermin P. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Arch Neurol* 2002;59:413—7.
- 196 Avanzino L, Bove M, Tacchino A, Ruggeri P, Giannini A, Trompetto C, et al. Cerebellar involvement in timing accuracy of rhythmic finger movements in essential tremor. *Eur J Neurosci* 2009;30:1971—9.
- 197 . Max Hamilton, « THE ASSESSMENT OF ANXIETY STATES BY RATING », *British Journal of Medical Psychology*, vol. 32, no 1, mars 1959, p. 50-55
- 198 Andreasen, N. C. (1982). Negative Symptoms in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 784.
- 199 Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporo-parietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:46e59

-
- 200 Brunelin J, Mondino M, Gassab L et al. Examining transcranial directcurrent stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:719–24.
- 201 [Mollardetal.Y-BOCSencphale1989.pdf](#)
- 202 Sussner BD, Smelson DA, Rodrigues S, Kline A, Losonczy M, Ziedonis D. The validity and reliability of a brief measure of cocaine craving. *Drug Alcohol Depend* 2006;83(3):233–7.
- 203 Karila L, Seringe E, Benyamina A, Reynaud M. The reliability and validity of the French version of the Cocaine Craving Questionnaire–Brief. *Curr Pharm Des* 2011; 17(14):1369–75
- 204 Vercammen A, Kneegting H, Bruggeman R, Westenbroek HM, Jenner JA, Slooff CJ, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2009;114:172–9
- 205 Liang, K., Li, H., Bu, X. *et al.* Efficacité et tolérabilité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive pour le traitement du trouble obsessionnel-compulsif chez l'adulte : une revue systématique et une méta-analyse en réseau. *Transl Psychiatry* 11, 332 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01453-0>
- 206 Real world transcranial magnetic stimulation for major depression: A multisite, naturalistic, retrospective study Noomane Bouaziz a,b,* , Charles Laidi b,c , Samuel Bulteau d , Caroline Berjamine , Fanny Thomas a , Virginie Moulier a,e , Renée Benadhira a , David Szekely f , Emmanuel Poulet g,h , Filipe Galvao h , Olivier Guillin e

, Marie-Carmen Castillo i , Anne Sauvaget d , Marion Plaze j , Dominique Januel a,b,k
, Jérôme Brunelin g,h , Maud Rotharmel e

207 Vida, R., Sághy, E., Bella, R. *et al.* Efficacité de la thérapie d'appoint par stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) pour le trouble dépressif majeur (TDM) après deux échecs de traitement antidépresseur : méta-analyse d'essais contrôlés simulés randomisés. *BMC Psychiatry* **23**, 545 (2023).
<https://doi.org/10.1186/s12888-023-05033-y>

208 Cotovio G, Boes AD, Press DZ, Oliveira-Maia AJ and Pascual-Leone A (2022) In Older Adults the Antidepressant Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Is Similar but Occurs Later Than in Younger Adults. *Front. Aging Neurosci.* 14:919734. doi: 10.3389/fnagi.2022.919734

209 Harvey SA., Tendler A., DeLuca M., Stehberg J., Naimark R., Schmidt D., Muir O, McMillan C. and al. DeepTMS for major depression. Interim post-marketing Analysis of 1040 patients. *Brain Stimulation* 13 (2020) 1842e1862 / Abstracts.*

210 Charlotte Hubert. Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée sur le trouble anxieux généralisé. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2020. (dumas-03019311)

211 Feffer K, Lapidus KAB, Braw Y, Bloch Y, Kron S, Netzer R, Nitzan U. Factors associated with response after deep transcranial magnetic stimulation in a real-world clinical setting: Results from the first 40 cases of treatment-resistant depression. *Eur Psychiatry*. 2017 Jul;44:61–67. doi: 10.1016/j.eurpsy. 2017.03.012. Epub 2017 Apr 11. PMID: 285

- 212 Combinaison de stimulation magnétique transcrânienne rapide dans le traitement de la dépression réfractaire William M McDonald 1, ✉, Kirk Easley 2, Eve H Byrd 1, Paul Holtzheimer 1, Shannon Tuohy 1, John L Woodard 3, Kimberly Beyer 1, Charles M Epstein 4
- 213 Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, Bašić S, Bajić Ž, Heilig M. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2019 Jul;114:113–119. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.020. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31059991.
- 214 Isserles M, Rosenberg O, Dannon P, Levkovitz Y, Kotler M, Deutsch F, Lerer B, Zangen A. Cognitiveemotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord.* 2011 Feb;128(3):235–42. doi: 10.1016/j.jad.2010.06.038. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20663568.
- 215 Carmi L, Tendler A, Bystritsky A, Hollander E, Blumberger DM, Daskalakis J, Ward H, Lapidus K, Goodman W, Casuto L, Feifel D, Barnea-Ygaël N, Roth Y, Zangen A, Zohar J. Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive–Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double–Blind Placebo–Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2019 Nov 1;176(11):931–938. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101180. Epub 2019 May 21. PMID: 31109199.
- 216 Nauczyciel C, Le Jeune F, Naudet F, Douabin S, Esquevin A, Vérin M, Dondaine T, Robert G, Drapier D, Millet B. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive–compulsive disorder: a double–blind, crossover

study. *Transl Psychiatry*. 2014 Sep 9;4(9):e436. doi: 10.1038/tp.2014.62. PMID: 25203167; PMCID: PMC4203001.

217 Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1073–5. doi: 10.1016/S0140–6736(00)02043–2. PMID: 10744097.

218 Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Diederens KM, Goekoop R, Looijestijn J, Daalman K, Rijkaart AM, Kahn RS, Hoek HW, Sommer IE. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2011 Mar 1;69(5):450–6. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.051. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21144499.

219 Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, Stamatiadis L, Vicaut E, Lipski H, Januel D. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: a double blind sham controlled study. *J Psychiatr Res*. 2006 Mar;40(2):147–52. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.02.008. Epub 2005 Jun 17. PMID: 15964595.

220 Schneider AL, Schneider TL, Stark H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study. *Brain Stimul* 2008;1:106–11

- 221 Fitzgerald PB, Herring S, Hoy K, McQueen S, Segrave R, Kulkarni J, et al. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brain Stimul* 2008;1:27—32
- 222 Sun Y, Blumberger DM, Mulsant BH, Rajji TK, Fitzgerald PB, Barr MS, Downar J, Wong W, Farzan F, Daskalakis ZJ. Magnetic seizure therapy reduces suicidal ideation and produces neuroplasticity in treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2018 Nov 23;8(1):253. doi: 10.1038/s41398-018-0302-8. PMID: 30470735; PMCID: PMC6251931.
- 223 Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) Jean-Pascal Lefaucheur a,b,† , Nathalie André-Obadia c,d , Andrea Antal e , Samar S. Ayache a,b , Chris Baeken f,g , David H. Benninger h , Roberto M. Cantello i , Massimo Cincotta j , Mamede de Carvalho k , Dirk De Ridder l,m, Hervé Devanne n,o , Vincenzo Di Lazzaro p , Saša R. Filipovic´ q , Friedhelm C. Hummel r , Satu K. Jääskeläinen s , Vasilios K. Kimiskidis t , Giacomo Koch u , Berthold Langguth v , Thomas Nyffeler w, Antonio Oliviero x , Frank Padberg y , Emmanuel Poulet z,aa, Simone Rossi ab, Paolo Maria Rossini ac,ad, John C. Rothwell ae, Carlos Schönfeldt-Lecuona af, Hartwig R. Siebner ag,ah, Christina W. Slotema ai, Charlotte J. Stagg aj, Josep Valls-Sole ak, Ulf Ziemann al, Walter Paulus e,l , Luis Garcia-Larrea d,am,l
- 224 Pohar R, Farrah K. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive pour les patients souffrant de dépression : examen de l'efficacité clinique, du rapport coût-efficacité et des lignes directrices – une mise à jour [Internet]. Ottawa (ON) : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 28 juin 2019. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545105/>



أطروحة رقم 25/086

سنة 2025

التحفيز المغناطيسي عبر الجمجمة: المؤشرات، الفعالية، والآثار الجانبية
تجربة مصلحة الطب النفسي بمستشفى الحسن الثاني بفاس
(بصدد 56 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/02/28

من طرف

السيدة احديود عيبر

المزداة في 14 غشت 1999 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

التحفيز المغناطيسي المتكرر عبر الجمجمة - الاضطرابات النفسية المقاومة للعلاج الدوائي - المقاييس النفسية السيكمترية

اللجنة

السيد اعوان رشيد الرئيس

أستاذ في طب الأمراض النفسية

السيدة أعراب شادية المشرف

أستاذة في طب الأمراض النفسية

السيد بوت أمين
أستاذ في طب الأمراض النفسية
السيد قروري ربيع
أستاذ في طب الأمراض النفسية

أعضاء